



This is a digital copy of a book that was preserved for generations on library shelves before it was carefully scanned by Google as part of a project to make the world's books discoverable online.

It has survived long enough for the copyright to expire and the book to enter the public domain. A public domain book is one that was never subject to copyright or whose legal copyright term has expired. Whether a book is in the public domain may vary country to country. Public domain books are our gateways to the past, representing a wealth of history, culture and knowledge that's often difficult to discover.

Marks, notations and other marginalia present in the original volume will appear in this file - a reminder of this book's long journey from the publisher to a library and finally to you.

Usage guidelines

Google is proud to partner with libraries to digitize public domain materials and make them widely accessible. Public domain books belong to the public and we are merely their custodians. Nevertheless, this work is expensive, so in order to keep providing this resource, we have taken steps to prevent abuse by commercial parties, including placing technical restrictions on automated querying.

We also ask that you:

- + *Make non-commercial use of the files* We designed Google Book Search for use by individuals, and we request that you use these files for personal, non-commercial purposes.
- + *Refrain from automated querying* Do not send automated queries of any sort to Google's system: If you are conducting research on machine translation, optical character recognition or other areas where access to a large amount of text is helpful, please contact us. We encourage the use of public domain materials for these purposes and may be able to help.
- + *Maintain attribution* The Google "watermark" you see on each file is essential for informing people about this project and helping them find additional materials through Google Book Search. Please do not remove it.
- + *Keep it legal* Whatever your use, remember that you are responsible for ensuring that what you are doing is legal. Do not assume that just because we believe a book is in the public domain for users in the United States, that the work is also in the public domain for users in other countries. Whether a book is still in copyright varies from country to country, and we can't offer guidance on whether any specific use of any specific book is allowed. Please do not assume that a book's appearance in Google Book Search means it can be used in any manner anywhere in the world. Copyright infringement liability can be quite severe.

About Google Book Search

Google's mission is to organize the world's information and to make it universally accessible and useful. Google Book Search helps readers discover the world's books while helping authors and publishers reach new audiences. You can search through the full text of this book on the web at <http://books.google.com/>



8 3 954 524

UNIVERSITY OF CALIFORNIA
MEDICAL CENTER LIBRARY
SAN FRANCISCO



EX LIBRIS



7



171116 311
175 170 170

ARCHIV FÜR EXPERIMENTELLE PATHOLOGIE UND PHARMAKOLOGIE

HERAUSGEGEBEN VON

OF. R. BOEHM IN LEIPZIG, PROF. O. BOLLINGER IN MÜNCHEN, PROF. E. BOSTRÖM
GIESSEN, PROF. C. GAHTGENS IN DRESDEN, PROF. E. HARNACK IN HALLE, PROF.
A. HOFFMANN IN LEIPZIG, PROF. F. HOFMEISTER IN STRASSBURG I. E., PROF.
JAFFÉ IN KÖNIGSBERG, PROF. E. KLEBS IN CHICAGO, PROF. PH. KNOLL IN
AG, PROF. TH. LANGHANS IN BERN, PROF. L. LICHTHEIM IN KÖNIGSBERG,
OF. HANS MEYER IN MARBURG, PROF. B. NAUNYN IN STRASSBURG, PROF.
V. NENCKI IN ST. PETERSBURG, PROF. E. NEUMANN IN KÖNIGSBERG, PROF.
PENZOLDT IN ERLANGEN, PROF. H. QUINCKE IN KIEL, PROF. F. V. RECK-
NGHAUSEN IN STRASSBURG, PROF. F. RIEGEL IN GIESSEN, DR. L. RIESS IN
ELIN, PROF. O. SCHMIEDEBERG IN STRASSBURG, PROF. JUL. SCHREIBER IN
KÖNIGSBERG, PROF. H. SCHULZ IN GREIFSWALD, PROF. R. THOMA IN MAGDEBURG,
PROF. C. WEIGERT IN FRANKFURT A. M.

REDIGIRT VON

Dr. B. NAUNYN

UND

Dr. O. SCHMIEDEBERG

PROFESSOR DER MEDICINISCHEN KLINIK

PROFESSOR DER PHARMAKOLOGIE

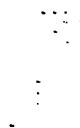
IN STRASSBURG I. E.

VIERUNDVIERZIGSTER BAND.

MIT 48 ABBILDUNGEN IM TEXT UND 3 TAFELN.



LEIPZIG,
VERLAG VON F. C. W. VOGEL.
1900.



Inhalt des vierundvierzigsten Bandes.

Erstes und zweites (Doppel-) Heft

(ausgegeben am 22. März 1900).

	Seite
I. Aus dem pharmakologischen Institut zu Marburg. Beiträge zur Kenntniss des Nucleinstoffwechsels. I. Mittheilung. Von Dr. Otto Loewi, Assistent.	1
II. Aus dem physiologischen Laboratorium in Utrecht. Studien über den Einfluss des Alkohols auf die Muskelarbeit. Von Dr. J. C. Th. Scheffer. (Mit 13 Abbildungen.)	24
III. Arbeiten aus dem pharmakologischen Institut der deutschen Universität zu Prag. II. Reihe. 11. Quantitative Versuche über Allantoinausscheidung. Von Dr. Rudolf Poduschka, Assistent des Instituts.	59
IV. Aus dem pharmakologischen Institut zu Heidelberg. Ueber die Veränderung der Blutzusammensetzung nach Kochsalz- infusion und ihre Beziehung zur Diurese. Von Dr. R. Magnus, Assistent des Instituts. (Mit 1 Curve.)	68
V. Aus dem pharmakologischen Institut zu Heidelberg. Ueber Acetonglykosurie. Von W. Ruschhaupt.	127
VI. Aus dem pharmakologischen Institut zu Halle a. S. Eine Vorrichtung zur Ausführung von Gasvergiftungen an grösseren Thieren. Von Erich Harnack. (Mit 4 Abbildungen im Text.)	142

	Seite
VII. Arbeiten aus dem Laboratorium für experimentelle Pharmakologie zu Strassburg i. E.	
151. Untersuchungen über die Nucleinsäure aus unreifer Lachsmilch, aus Kalbsthymus und aus Hefe. Von Dr. Léon Herlant aus Brüssel.	148
VIII. Eine einfache und zuverlässige Methode zur quantitativen Bestimmung des Quecksilbers im Harn. Von Dr. Adolf Jolles, Docent am k. k. Technologischen Gewerbemuseum in Wien.	160

Drittes und viertes (Doppel-) Heft

(ausgegeben am 14. Juni 1900).

IX. Ueber die Wirkungsweise der blutdrucksteigernden Substanz der Nebennieren. Von D. Gerhardt. (Mit 7 Curven.)	161
X. Aus der medicinischen Klinik zu Strassburg i. E. Ein Beitrag zur Kenntniss der pseudo-chylösen Ergüsse. Von Dr. Alfred Gross.	179
XI. Aus dem pharmakologischen Institute der Universität Breslau. Entstehung und Wesen der „Vogelgicht“ und ihre Beziehungen zur Arthritis urica des Menschen. Von Privatdocent Dr. H. Kionka. (Hierzu 1 Curve im Text [Tabelle I] und Tafel I.)	186
XII. Aus dem pharmakologischen Institut der Universität Breslau. Einfluss des Kalkes auf das physiologische Verhalten gichtkranker Hühner. Von Privatdocent Dr. H. Kionka. (Hierzu die Curven der vorstehenden Arbeit und 1 Abbildung.)	207
XIII. Arbeiten aus dem Laboratorium für experimentelle Pharmakologie zu Strassburg. 152. Ueber die Ursachen der Gewöhnung an Morphin. Von Edwin S. Faust, Dr. phil. et med., I. Assistent des Institutes. . . .	217
XIV. Aus der medicinischen Poliklinik in Jena. Beobachtungen über den Gaswechsel kranker Menschen und den Einfluss antipyretischer Medicamente auf denselben. Von O. Riethus, früherem Assistenten der Poliklinik. (Mit Tafel II.)	239
XV. Aus dem pharmakologischen Institut der Universität Christiania. Ueber eine einfache und genaue Methode zur quantitativen Bestimmung von Quecksilber im Harn. Von P. Farup. . . .	272

XVI. Aus dem chemischen Laboratorium des physiologischen Instituts in Berlin.	
Ueber einige Synthesen im Thierkörper. (I. Mittheilung.) Von Dr. med. Herm. Hildebrandt.	278

Fünftes und sechstes (Doppel-) Heft

(ausgegeben am 23. August 1900).

XVII. Arbeiten aus dem Laboratorium für experimentelle Pharmakologie zu Strassburg.	
153. Ueber die diuretische Wirkung einiger Purinderivate. Von Dr. med. et philos. Narziss Ach.	319
XVIII. Aus dem „Research Laboratories of the Royal College of Physicians, London, and Royal College of Surgeons, England.“	
Zur Pathologie des Coma diabeticum. Von Dr. Karl Grube, L. S. A. London. Arzt in Bad Neuenahr. (Mit 2 Curven.)	349
XIX. Aus dem anatomischen Institut der Universität Zürich.	
Kann das medicamentöse Eisen nur im Duodenum resorbiert werden? Von Dr. M. Cloetta, Docent für Pharmakologie. (Mit Tafel III.)	363
XX. Arbeiten aus dem Laboratorium für experimentelle Pharmakologie zu Strassburg.	
154. Zur Physiologie des Herzens unter Berücksichtigung der Digitaliswirkung. Von Prof. Jacobj in Göttingen. (Mit 5 Abbildungen)	369
XXI. Aus dem pharmakologischen Institut zu Heidelberg.	
Ueber Diurese. II. Mittheilung: Vergleich der diuretischen Wirksamkeit isotonischer Salzlösungen. Von Dr. R. Magnus, Assistent des Instituts. (Mit 8 Curven im Text.)	396
XXII. Arbeiten aus dem Laboratorium für experimentelle Pharmakologie zu Strassburg und Brüssel.	
155. Beitrag zur Kenntniss der pharmakologischen Wirkung der Stoffe aus der Digitalisgruppe. Von Dr. R. Wybouw aus Brüssel. (Mit 6 Curven)	434

	S.
XXIII. Arbeiten aus dem pharmakologischen Institut zu Göttingen.	
1. Ueber den Einfluss der Sauerstoffathmung auf die Strychninwirkung. Von Dr. C. Osterwald, Assistent am pharmakologischen Institut.	4
XXIV. Aus dem chemisch-mikroskopischen Laboratorium von Dr. M. und Dr. Ad. Jolles in Wien.	
Ueber die Beziehungen des Harneisens zum Bluteisen. Von Dr. Adolf Jolles und Dr. Ferdinand Winkler.	4

I.

Aus dem pharmakologischen Institut zu Marburg. Beiträge zur Kenntniss des Nucleinstoffwechsels.

I. Mittheilung.

Von

Dr. Otto Loewi, Assistent.

1. Einleitung.

Die vielfach bestätigten Untersuchungen von Horbaczewski^{1*)} und Weintraud²⁾ haben uns im Nuclein einen für Bildung und Ausscheidung der Harnsäure wesentlichen Factor kennen gelehrt. Welches aber im einzelnen die Harnsäurevorstufen im Nuclein sind und wieviel Harnsäure daraus entstehen kann, darüber wissen wir trotz trefflicher Untersuchungen³⁾ aus der letzten Zeit ebensowenig etwas Sicheres, wie über andere Bedingungen, die in der Norm allenfalls für die Bildung und Ausscheidung der Harnsäure bestimmend sind. Daraus geht zur Genüge hervor, dass wir aus der Menge der im Urin ausgeschiedenen Harnsäure nur mit grösstem Vorbehalt Schlüsse ziehen dürfen; wir wissen noch nicht einmal, ob sie der Menge der gebildeten Harnsäure entspricht, oder nur einem Rest, der aus unbekannten Gründen der Verbrennung entging. Solange diese physiologischen Fragen ihrer Lösung harren, sind wir erst recht nicht imstande, Störungen im Harnsäurehaushalt richtig zu beurtheilen, die man mit einzelnen Krankheiten als Gicht u. s. w. in ursächlichen Zusammenhang zu bringen gewohnt ist. Diese Erwägungen führten mich zu den folgenden Untersuchungen. Sie sind soweit wie möglich am Menschen durchgeführt, da bezüglich des Nucleinstoffwechsels nicht unwesentliche Unterschiede zwischen den einzelnen Thiergattungen bestehen, die es verbieten, an einer Species gewonnene Ergebnisse zu verallgemeinern.

2. Ueber die Bedeutung des Nahrungsnucleins für die Harnsäurebildung.

An die Entdeckung gesteigerter Harnsäurebildung nach Fütterung mit Nuclein knüpfte sich naturgemäss die Frage, welche Be-

*) Die kleinen Ziffern im Text beziehen sich auf das am Schlusse der Arbeit befindliche Litteraturverzeichnis.

standtheile des Nucleins bei dieser Bildung betheiligt seien. Diese Frage schien sich am einfachsten durch systematische Fütterung mit den einzelnen Nucleincomponenten erledigen zu lassen. Die Bedeutung solcher Versuche wurde aber durch Horbaczewski's⁴⁾ Ansicht sehr in Frage gestellt, wonach das Nahrungsnucein nicht selbst das Material für die Harnsäurebildung abgibt, sondern diese indirect, durch Anregung einer Leukocytose mit folgendem Zerfall von Kernen, bewirkt. Damit wird das Nuclein in eine Reihe mit anderen, der Harnsäure chemisch so fern wie möglich stehenden Mitteln gestellt, welche Leukocytose und vermehrte Harnsäureausscheidung bewirken.⁵⁾

Nun dürfen wir es zwar als feststehend betrachten, dass mitunter zwischen Leukocytose und Harnsäureausscheidung ein causales Verhältniss besteht; ich erinnere an einzelne Fälle von Leukämie⁶⁾, an die Wirkung einzelner Gifte.¹⁾ Daraus leitet sich aber nicht die Berechtigung ab, für das Zustandekommen jeglicher Harnsäurevermehrung im Urin eine vorhergegangene Leukocytose anzunehmen. Die Leukocytose ist ein ganz unsicheres Kriterium des Nucleinzerfalls. Man hat sie z. B. in excessivem Maass bei einzelnen Leukämien beobachtet, ohne dass die Harnsäureausfuhr die mit mehr oder weniger Recht als normal bezeichneten Grenzen überschritt.⁶⁾

Den elf von Magnus-Levy⁶⁾ neuerdings zusammengestellten Fällen dieser Art kann ich aus eigener Beobachtung auf der inneren Abtheilung des städtischen Krankenhauses zu Frankfurt a. M. einen weiteren anfügen.

Ch. W., 28 Jahre alt, Dienstmagd, hat gelegentlich einer Erkältung eine starke Metrorrhagie gehabt; nahm seitdem an Kräften ab und bemerkte bald Schwellung der Milzgegend, die langsam zunahm. Bei der Aufnahme blasse, etwas ins Grau spielende Hautfarbe; die Milz rechts bis in die Linea alba reichend, nach unten ins Becken sich verlierend, von harter Consistenz, mit scharfem Rand. Schwere Veränderungen des Augenhintergrundes. Im Blutpräparat viele Myelocyten und polynucleäre Leukocyten, wenig Lymphocyten, vereinzelte kernhaltige Erythrocyten.

Zählung ergiebt: $\frac{560000 \text{ weisse}}{2200000 \text{ rothe}} \text{ Blutkörperchen} = \frac{1}{3,9}$.

Es wurden an 36 Tagen im Harn: Stickstoff nach Kjeldahl, Harnsäure nach Ludwig-Salkowski, Phosphorsäure durch Titration mit Uranacetat doppelt bestimmt; an 3 Tagen wurde auch der Basenstickstoff nach Camerer-Arnstein⁷⁾ ermittelt. Zudem wurde anfangs jeden zweiten Tag zwischen 12 h. und 12 h. 30 m. vor dem Essen Blutkörperchenzählung mit einem Thoma-Zeiss'schen Apparat vorgenommen. Die Kost war ziemlich gleichmässig, gemischt; in Reihe III wurde das Fleisch mittags durch ca. 380 g, in Reihe V durch ca. 200 g Thymus ersetzt.

Die Therapie bestand in Bettruhe, Salzbädern und Arsen.

Der Verlauf war fieberlos. Pat. nahm zu.

Versuch I.

Datum 1898	24 stündig Menge	S. G.	Gea. N.	Harn- säure	Basen N.	P ₂ O ₅	Leuko- cyten	Erythro- cyten	Ge- wicht	Nahrung
Reihe I.										
17. Juli	970	1025	14,39	0,978	—	1,106	560000	2200000	46,3	Gemischte Kost
18. "	1100	1021	14,94	1,063	—	1,298	—	—	—	"
19. "	1070	1021	13,18	1,124	—	1,423	564200	2444000	—	"
20. "	1070	1024	12,33	1,258	—	2,365?	—	—	—	"
21. "	950	1025	12,77	0,878	0,106	1,520	559400	2350000	—	"
22. "	1020	1021	11,71	0,899	0,105	1,061	—	—	—	"
23. "	950	1020	12,04	0,958	0,102	1,292	538000	2250000	46,3	"
Reihe II.										
26. Aug.	600	1023	7,31	0,746	—	1,446	568000	2700000	46,2	desgl.
27. "	560	1027	8,47	0,703	—	1,702	—	—	—	"
28. "	460	1028	7,34	0,818	—	1,347	524000	2722000	—	"
29. "	810	1022	9,53	0,941	—	1,636	—	—	—	"
30. "	1680	1014	12,37	1,031	—	1,209	538800	2600000	—	"
31. "	1100	1019	11,08	1,118	—	1,276	—	—	—	"
Reihe III.										
1. Sept.	2000	1015	16,82	1,684	—	2,364	—	—	—	statt Fleisch ca.
2. "	1860	1017	13,02	1,562	—	1,646	564000	2320000	—	350 g Thymus
3. "	1600	1017	13,06	1,545	—	2,000	—	—	49,3	"
5. *)	1940	1016	13,46	1,727	—	1,943	—	—	—	"
6. "	1710	1019	17,23	1,796	—	1,915	—	—	—	Schinken extra
7. "	1840	1019	14,84	1,546	—	1,877	—	—	—	"
Reihe IV.										
11. **)	940	1021	11,31	1,247	—	1,485	—	—	49,5	gewöhnl. Kost
12. "	1250	1017	10,65	1,221	—	1,312	—	—	—	"
13. "	1510	1018	12,91	1,395	—	1,752	—	—	—	"
14. "	1220	1016	9,87	1,025	—	0,842	—	—	—	"
15. "	970	1023	8,53	1,059	—	0,922	—	—	—	"
16. "	1640	1014	10,33	1,377	—	1,558	480000	2400000	—	"
17. "	740	1023	9,06	1,044	—	1,432	—	—	50,1	"
18. "	740	1023	—	0,932	—	1,110	—	—	—	"
Reihe V.										
19. "	1850	1017	11,86	1,326	—	1,018	—	—	—	statt Fleisch
20. "	1420	1016	12,53	1,787	—	1,477	—	—	—	200 g Thymus
21. "	1370	1020	13,43	1,600	—	1,987	—	—	—	"
22. "	1000	1024	12,32	1,380	—	1,980	—	—	—	"
23. "	1880	1015	12,89	1,579	—	1,786	—	—	—	"
24. "	1680	1018	15,19	1,368	—	1,781	—	—	49,9	"
25. "	1200	1020	11,93	1,512	—	1,548	—	—	—	"
26. "	1260	1020	13,05	1,344	—	1,638	—	—	—	"
27. "	1500	1018	13,23	1,436	—	1,785	—	—	49,5	"

Besprechung des Falles.

Die N-Ausscheidung zeigt im Verlauf der Untersuchung selten grössere Schwankungen; die ersten Tage der II. Reihe weisen entsprechend geringerer Nahrungsaufnahme niedrige Werthe auf; zugleich sinkt auch die

*) am 4. Sept. etwas Durchfall.

**) vom 8.—10. September etwas Durchfall.

Harnsäureausscheidung. Diese hält sich im ganzen nahe der oberen, gewöhnlich als normal bezeichneten Grenze, entspricht aber keineswegs dem Grad der Leukocytose. Das zeigt sich besonders in den eben schon erwähnten Tagen der Reihe II, wo die Harnsäure deutlich absinkt, während die Blutmischung keinerlei Aenderung zeigt. Die Thymusfütterung sollte prüfen, ob sich Leukämiker bezüglich der Harnsäureausscheidung nach Nucleinzufuhr anders verhalten wie Gesunde. Soweit sich aus der absoluten Harnsäureausscheidung etwas schliessen lässt, ist dies nicht der Fall⁹⁾. Ich möchte darauf hinweisen, dass nach der ersten Thymusreihe die U dauernd etwas höher bleibt, was schon früher beobachtet wurde⁹⁾. Auch zeigt dieser Versuch die schon öfters nach nucleinreicher Kost beobachtete Steigerung der Diurese.¹⁰⁾

Es wurde in 6 Liter Harn nach dem Meissner'schen Verfahren vergeblich nach Allantoin¹⁰⁾ gefahndet; es konnten auch nie Eiweiss, noch histonartige Körper¹²⁾ nachgewiesen werden. Dass überhaupt keine besonderen stickstoffhaltigen Endproducte in merklicher Menge auftraten, zeigt die folgende Tabelle. Der Harnstoff wurde nach Mörner-Sjöquist bestimmt, die übrigen Körper wie oben.

Versuch II.

Datum	Menge	S. G.	Ges. N.	+ U.-N.		Ü.-N.		Basen-N.		Rest-N.
				absolut	Proc. des Ges. N.	absolut	Proc. des Ges. N.	absolut	Proc. des Ges. N.	
5. Octbr.	940	1022	10,551	9,044	85,4	0,354	3,3	0,1115	1,0	10,3
6. "	1240	1017	11,180	9,096	81,3	0,351	3,1	0,1174	1,0	14,6
7. "	1340	1015	9,943	7,879	79,2	0,300	3,0	0,1875	1,9	15,9
Mittel:					82,0		3,1		1,3	13,6

Die Mischung der N-haltigen Bestandtheile zeigt demnach keine merkliche Abweichung von der Norm.

Haben wir in solchen Fällen enorme Leukocytose ohne entsprechenden Harnsäurebefund, so wurde in anderen Fällen nach Fütterung mit Nuclein enorme Harnsäurevermehrung ohne Leukocytose erzielt.²⁾ Will man in diesen Fällen, um die indirecte Harnsäurebildung zu retten, nicht die Annahme einer bestehenden, aber peripher nicht nachweisbaren Leukocytose machen, so sprechen gerade sie für die Möglichkeit des directen Ueberganges von Bestandtheilen verfütterten Nucleins in Harnsäure. Demnach dürfen wir von Fütterungsversuchen Aufschluss über die Harnsäurevorstufen erwarten.

In der That ist es neulich Minkowski³⁾ gelungen, beim Menschen den Uebergang von Hypoxanthin, wie es in vielen Nucleinen vorkommt, in Harnsäure nachzuweisen. Versuche mit Dimethyl- und Trimethylxanthin¹³⁾ fielen negativ aus. Entscheidend für die vor-

liegende Frage sind nur Versuche mit positivem Ausfall; denn erstlich haben wir keine Kenntniss davon, welchen Veränderungen die verfütterten Körper im Darmcanal unterliegen und in welchem Umfang sie zur Resorption gelangen. Ferner sind wir vielleicht gar nicht imstande, sie an die Orte zu dirigiren, wo in der Norm aus Nuclein Harnsäure gebildet wird. Wie verschieden je nach der Form der Bindung des dargereichten Präparates das Resultat ausfallen kann, zeigt sehr eindringlich das Ergebniss der Adeninfütterung beim Hund.³⁾ Bereits kleine Mengen der reinen Base zeigten sich, per os gegeben, exquisit giftig, während Hund und Mensch grosse Mengen davon in Form von Thymus ungestraft einführen dürfen. Die grösste Schwierigkeit bietet aber bei der Deutung dieser Versuche unsere Unkenntniss über das Schicksal der intermediär entstandenen Harnsäure; solange wir darüber nichts Sicheres wissen, bleibt gegen negativ ausfallende Versuche immer der Einwand: es wurde Harnsäure gebildet, aber wieder zerstört. Aus diesem Grunde hielt ich es für nothwendig, vor allem die Bearbeitung dieser Frage in Angriff zu nehmen.

3. Das Schicksal der intermediär entstandenen Harnsäure.

Seit Frerichs und Wöhler¹¹⁾ nimmt man an, dass der Organismus präformirt eingeführte Harnsäure zerstört. Gesetzt auch, dem wäre so, — ich hoffe noch, zeigen zu können, dass der einwandfreie Beweis dafür noch aussteht —, so erlaubt doch dies Resultat keinerlei Schluss auf das Schicksal der intermediär entstandenen Harnsäure. Harnsäure als solche eingeführt, erscheint nicht im Harn; durch Fütterung mit entsprechenden Nucleinmengen dagegen können wir die Harnsäureausscheidung im Urin beliebig in die Höhe treiben. Dass da ein Unterschied existirt, liegt auf der Hand. Die wesentliche Frage ist, ob er principiell ist, ob intermediär gebildete Harnsäure überhaupt nicht angreifbar ist, oder ob die Harnsäure des Urins nur einen nicht zerstörten Rest anzeigt.

Weintraud¹⁵⁾ berechnete aus der Phosphorsäureausscheidung nach Thymusfütterung die Grösse des Nucleinumsatzes und fand, dass der Harnsäurestickstoff im Urin nur den fünften Theil des Stickstoffes ausmachte, der nach seinen Analysen in Form von Basen in der resorbirten Thymusmenge vorhanden war. Er schloss folgerichtig, dass entweder nur ein kleiner Theil der Basen in U übergehe und zur Ausscheidung gelange, oder dass die gesammten Basen übergehen, die gebildete Harnsäure aber zum grössten Theil wieder zer-

stört werde. Leider giebt Weintraud nichts über die Methode seiner Basenbestimmung an. Legt man seiner Berechnung die unter Kossel's Leitung von Schindler¹⁶⁾ gewonnenen Werthe für den Basengehalt der Thymus zu Grunde, so ergiebt sich nur etwa der sechste Theil, also annähernd soviel als Weintraud an Harnsäurestickstoff fand; demnach wären die gesammten Basen in Harnsäure übergegangen und als solche zur Ausscheidung gelangt.

Weitere Versuche, die Harnsäureausscheidung an der Hand des Phosphorsäurestoffwechsels quantitativ zu verfolgen, liegen meines Wissens nicht vor. Und doch scheinen sie wohl imstande, bei geeigneter Versuchsanordnung über das Schicksal der intermediär entstandenen Harnsäure gute Anhaltspunkte zu liefern.

Angenommen, wir legen bei verschiedenen gleichgenährten Personen, deren Phosphorsäure- und Harnsäureausscheidung täglich controlirt wird, Nucleïn zu, so können wir die aus der Nucleïnzulage stammende Phosphorsäure und Harnsäuremenge durch einfache Subtraction der Vorreihenwerthe leicht bestimmen. Besteht nun zwischen diesem Plus an Phosphorsäure und Harnsäure bei den verschiedenen Personen nicht dasselbe Verhältniss, dann bleibt nur die Möglichkeit, dass Harnsäure in nicht controlirbarer Menge verbrannt wird. Damit fiele von vornherein die Bedeutung der Harnsäurebestimmung im Urin für die Berechnung der Grösse des Nucleïnstoffwechsels. Ist dagegen das Verhältniss von Harnsäure zu Phosphorsäure bei den verschiedenen Personen identisch, dann ist die Annahme gerechtfertigt oder doch in hohem Grade wahrscheinlich, dass die Versuchspersonen die gleiche Menge gebildet und ausgeschieden haben: demnach würde keine Harnsäure verbrannt, es müssten denn die verschiedenen Individuen die gleiche Menge gebildet und davon einen gleichen Theil verbrannt haben.

Für Versuche dieser Art ist selbstverständlich Voraussetzung, dass die Phosphorsäureausscheidung im Urin ein sicherer Indicator des Nucleïnzufalles ist. Nun liegen meines Wissens zwar keine quantitativen Ausnutzungsversuche mit reinem Nucleïn vor, dagegen existirt aus Voit's Laboratorium ein sehr exacter Versuch von Bergeat¹⁷⁾ über die Ausnützung der sehr nucleïnreichen Thymus beim Hund. Dabei verhielt sich Phosphorsäure zu Stickstoff in der Nahrung wie 1 : 2,14, im Harn wie 1 : 2,28. Es hatte mithin gleichmässige Resorption der Thymusbestandtheile, also auch des Nucleïns, stattgefunden. Dasselbe geht aus Weintraud's Versuchen²⁾ hervor, der einen Menschen lediglich mit Thymus fütterte und im Koth keine nennenswerthen Mengen von Phosphorsäure und Stickstoff fand.

Bei diesen Versuchen wurde lediglich nucleinhaltige Kost gereicht. Da diese Versuchsanordnung sich auf die Dauer beim Menschen verbietet, war nachzuprüfen, ob bei Zulage anderer Speisen sich das Verhältniss nicht ändere und die gleichmässige Resorption von Stickstoff und Phosphorsäure etwa leide.

Darum gab ich einem Hund in einer ersten Periode täglich 500 g Fleisch, in einer zweiten 500 g Pankreas — reines Nuclein stand mir nicht zur Verfügung; das Pankreas ist sehr reich an Nuclein —, in einer dritten Periode erhielt das Thier 500 g Fleisch + 500 g Pankreas täglich. Für jede Periode wurde das Verhältniss von Phosphorsäure zu Stickstoff im Harn bestimmt. Für den Fall, dass die Kostzulage nicht die gleichmässige Resorption des Nucleins störte, musste $\frac{P_2O_5}{N}$ aus der dritten Periode entsprechen dem Verhältniss der Summe von P_2O_5 aus Periode I und II zu N aus Periode I und II.

Versuch III.

Weiblicher Schäferhund, seit 3 Tagen mit 500 g Schabefleisch genährt. Hat bereits früher zu Stoffwechselversuchen gedient. Entleert spontan keinen Urin. Jeden Morgen 8 Uhr Entnahme des Urins mit dem Katheter.

I. Periode.

Datum 1899	Menge in ccm	Spec. Gewicht	N*) in g	P ₂ O ₅ **) in g	Nahrung
8. Juli	240	1050	14,300	2,048	500 g Fleisch
9. "	270	1049	14,407	2,052	"
10. "	255	1049	14,120	1,937	"
	765		42,827	6,037	

II. Periode.

11. Juli	367	1045	15,737	4,294	500 g Pankreas
12. "	315	1044	14,666	4,552	"
13. "	310	1044	14,557	4,603	"
	992		44,960	13,449	

III. Periode.

14. Juli	520	1044	24,960	5,616	500 g Fleisch + 500 g Pankreas.
15. "	585	1042	27,518	5,909	
16. "	590	1042	27,606	5,694	
	1695***)		80,084	17,219	

*) nach Kjeldahl.

**) Urantitration.

***) Wie ungestört der ganze Versuch verlief, geht übrigens nicht nur aus den P₂O₅- und N-Zahlen, sondern auch daraus hervor, dass zwischen Urinmenge I + II und III nur ein Unterschied von 62 ccm in 3 Tagen existirt.

Das Verhältniss ist in Periode I und II: $\frac{P_2O_5}{N} = \frac{6,037 + 13,449}{42,827 + 44,96} = \frac{1}{4,50}$

III: $\frac{P_2O_5}{N} = \frac{17,219}{80,084} = \frac{1}{4,65}$

Folglich hat sich bei Kostmischung das Verhältniss $\frac{P_2O_5}{N}$ kaum geändert, wir dürfen demnach auch in diesen Fällen die Phosphorsäure als brauchbaren Indicator für die Grösse des Nucleinumsatzes betrachten.

Dies Resultat war übrigens vorauszusehen, da Arbeiten von Popoff¹⁸⁾ und Gumlich¹⁹⁾ es sehr wahrscheinlich gemacht haben, dass Nuclein ungespalten die Darmwand passiert.

Demnach durfte ich an die Ausführung des bereits angedeuteten Versuches gehen, worin es galt zu prüfen, wie bei gleichgenährten Individuen nach Nucleinzulage sich das Verhältniss zwischen Harnsäure- und Phosphorsäureüberschuss gestalte.*)

Versuch IV.

3 Personen ca. gleichen Alters und gleicher Beschäftigung genossen 6 Tage lang die folgende genau abgewogene Kost: 240 g Weissbrot, 90 g Butter, 80 g Käse, 80 g Wurst, 250 g fettfreies Ochsenfleisch, $\frac{1}{2}$ l Wein, $1\frac{1}{2}$ l Bier.

Am 3. Tage wurden 500 g Thymus zugelegt. Darnach trat bei jeder Versuchsperson etwas Diarrhoe ein.

Die folgende Tabelle giebt die Zahlen für die 24 stündige Urinausscheidung an. Die Methoden der Untersuchung sind dieselben wie früher angegeben.

1. Dr. S.

Datum 1899	Menge	Spec. Gewicht	Ges.-N.	\bar{U}	P ₂ O ₅	Bemerkungen
7. August	1000	1029	13,840	0,8820	2,940	
8. "	1260	1025	15,121	0,9298	2,822	
9. "	1710	1026	20,110	1,5804	4,104	+ 500 g Thymus
10. "	1600	1018	16,641	1,1520	3,552	
11. "	1850	1016	15,096	1,0434	2,997	
12. "	3390	1008	13,561	0,9356	2,712	Getränkzulage.
		Summa =	94,369	6,5232	19,127	

Dr. Sch.

7. August	1250	1025	15,200	0,8850	3,500	
8. "	1400	1021	15,008	0,8568	3,416	
9. "	1540	1028	20,821	1,6598	4,651	+ 500 g Thymus
10. "	1520	1021	17,997	1,1309	4,165	
11. "	2045	1012	14,724	0,9816	3,480	Getränkzulage
12. "	2300	1014	16,192	1,0212	3,542	
		Summa =	99,942	6,5353	22,754	

*) Die Ausführung des Versuches wurde ermöglicht durch das freundschaftliche Entgegenkommen meiner Collegen Dr. Seemann und Schwenkenbecher, die sich mir für den Versuch zur Verfügung stellten.

Was nun das Verhältniss von $U:P_2O_5$ anbetrifft, so ist es bei Dr. Sch. und Verf. fast identisch, bei Dr. S. etwas höher. Bei Durchsicht der Tabelle findet dies seine Erklärung darin, dass erst am sechsten Tage bei Dr. S. die U-Mehrausscheidung abgeklungen war. Nimmt man dementsprechend den Durchschnitt dieser 3 Tage, so ergibt sich auch für

	P_2O_5	U	$U:P_2O_5$
Dr. S.:	1,894	1,0581	1:1,79,

also ein Verhältniss, das mit dem der beiden übrigen identisch ist.

Bedenkt man ferner, dass die kleinste absolute Abweichung bei der Kleinheit der in Rede stehenden Ausscheidungen bereits das Verhältniss in merklicher Weise beeinflusst, so zeigt der Versuch ganz eindeutig, dass verschiedene Menschen nach Nuclein-Genuss Phosphorsäure und Harnsäure in demselben Verhältniss ausscheiden. Diese Thatsache lässt, wie oben gesagt, die zwei Deutungen zu, dass entweder aus Nuclein die gleiche Harnsäuremenge gebildet und davon ein gleicher Theil zerstört wird, oder dass die gleiche Menge gebildet und total ausgeschieden wird. Die letztere Auslegung halte ich für viel einfacher und wahrscheinlicher, bin mir allerdings wohl bewusst, dass es wohl noch eines directen Beweises für die Nichtzerstörbarkeit einmal gebildeter U bedarf. Wie dem auch sei, der Nachweis eines Parallelismus in der Ausscheidung von \bar{U} und P_2O_5 nach Nucleinfütterung behält seine Bedeutung. Er giebt uns die Berechtigung, unter gewissen Bedingungen auch aus der Grösse der Harnsäureausscheidung Schlüsse zu ziehen auf den Umfang des Nucleinstoffwechsels. Insbesondere scheint mir der Befund wesentlich für die Auffassung des Begriffes der sogenannten „individuellen Disposition für die Bildung der Harnsäure“.

4. Die sogenannte „individuelle Disposition für die Bildung von Harnsäure“.

Exact ausgeführte P_2O_5 -Stoffwechsel beim Hund¹⁹⁾ haben gezeigt, dass die P_2O_5 -Ausfuhr ganz von der Nahrung abhängig ist. Bischoff²⁰⁾ stellte Bilanzen auf, wobei die Summe der durch Koth und Harn ausgeschiedenen P_2O_5 mit der zugeführten Menge identisch war. Bei Fleischkost bestand Parallelismus zwischen P_2O_5 und N-Ausscheidung: jedes N-Deficit war von entsprechendem P_2O_5 -Deficit begleitet, jedem N-Ansatz entsprach der P_2O_5 -Ansatz derart, dass

Fleischansatz oder -Verlust sich ebenso aus der P_2O_5 wie aus dem N berechnen liess. Da nun die P_2O_5 der Ausscheidungen auch die aus dem Nucleinumsatz hervorgegangene P_2O_5 als Bestandtheil enthält, muss nothwendigerweise auch der Nucleinumsatz von der Nahrung*) abhängig sein und zwar geht er beim fleischgefütterten Hund mit dem N-Stoffwechsel parallel. Während wir aber in der N-Ausscheidung einen Ausdruck für den Eiweissstoffwechsel haben, gilt das nicht für das Verhältniss von P_2O_5 -Ausscheidung zu Nucleinstoffwechsel. Die P_2O_5 entstammt ja nicht allein dem Nuclein und eine Störung im Stoffwechsel des anorganischen Phosphors z. B. äussert sich ebenso wie die des Nucleinstoffwechsels.

Wie steht es nun mit der ausgeschiedenen \bar{U} als Maass des Nucleinstoffwechsels? Wir wissen sicher, dass ein Theil aus Nuclein stammt; ob noch auf anderem Wege ein Theil sich bildet, ist bis jetzt wenigstens nicht auszuschliessen²¹⁾: dies gilt sowohl für synthetische Processe wie für ganz unbekannte Factoren, unter denen die sogenannte „individuelle Disposition“ eine grosse Rolle spielt.

Stammt die ausgeschiedene \bar{U} nur aus Nuclein, dann muss ihre Ausscheidung von der Nahrung quantitativ abhängen; denn wir haben oben gesehen, dass der Nucleinstoffwechsel von der Nahrung abhängig ist; dann müssen also auch verschiedene, gleichgenährte Individuen mit gleicher P_2O_5 -Ausscheidung dieselbe absolute \bar{U} -Menge ausscheiden; denn wir haben festgestellt, dass nach Nucleinfütterung bei verschiedenen Individuen \bar{U} und P_2O_5 in demselben Verhältniss austreten. Der Satz gilt nicht in seiner Umkehrung; scheiden nämlich verschiedene Menschen bei gleicher Ernährung und P_2O_5 -Ausscheidung dieselbe \bar{U} -Menge aus, so kann diese immer noch aus anderen als Nucleinbestandtheilen der Nahrung stammen. Immerhin wäre mit der Feststellung der Thatsache, dass verschiedene Menschen bei gleicher Ernährung und P_2O_5 -Ausscheidung dieselbe \bar{U} -Menge ausscheiden, die alleinige Abhängigkeit der \bar{U} -Ausscheidung von der Nahrung bewiesen, womit der Begriff der „individuellen Disposition“ fele.

Die Ausbeute an Litteratur, die für die angeregte Fragestellung verwertbar wäre, ist sehr gering. Nur bei Pace und Zagari²²⁾ finde ich Versuche an zwei gleichgenährten Männern mit annähernd

*) Ich sage absichtlich von der Nahrung im allgemeinen, um die Möglichkeit der synthetischen Nucleinbildung im Körper aus Vorstufen in der Nahrung offen zu lassen.

der gleichen N- und P_2O_5 -Ausscheidung. Hier darf man mit Vorbehalt gleiche Resorptions- und Stoffwechselverhältnisse annehmen und entsprechend gleiche absolute Harnsäureausscheidung erwarten.

Ich habe längere Perioden ausgewählt mit möglichst geringen Tagesschwankungen; die Tabelle gibt die durchschnittliche Ausscheidung pro die.

Nr.	Seite der Arbeit	Zahl der Tage, aus denen Durchschnitt genommen ist	Datum	N pro die	P_2O_5 pro die	\bar{U} pro die	$\bar{U} : P_2O_5$ pro die
1	56	6	11.—14. VIII. 16.—19.	9,758	2,661	0,636	1 : 4,18
2	62	4	22.—25. X.	9,531	2,801	0,659	1 : 4,25
3	58	6	7.—12. VII.	10,001	3,626	0,919	1 : 3,94

Die absolute U-Ausscheidung ist bei 1 und 2 fast identisch. 3 ist nicht vergleichbar, da er mit 1 und 2 bezüglich P_2O_5 nicht gleicht. Ich möchte hier darauf hinweisen, dass auch seine \bar{U} -Ausscheidung gestiegen ist und zwar annähernd in dem gleichen Verhältniss wie die P_2O_5 .

Auch in einem anderen Versuch fiel mir auf, dass trotz Ungleichheit der absoluten Ausscheidung von N, P_2O_5 , \bar{U} bei zwei gleichgenährten Männern das Verhältniss $\bar{U} : P_2O_5$ doch das gleiche war.

Bei Leber²³⁾ ergeben sich als Durchschnittswerthe längerer Reihen mit sehr geringen Tagesschwankungen folgende Zahlen:

Nr.	Seite der Arbeit	Zahl der Tage	Datum	N	P_2O_5	\bar{U}	$\bar{U} : P_2O_5$	N : P_2O_5
1	4	6	23.—28. X.	19,478	3,26	1,137	1 : 2,87	1 : 6,0
2	5	5	7.—11. I.	16,34	2,59	0,89	1 : 2,90	1 : 6,3
3	6	4	14.—17. I.	9,88	1,71	0,266	1 : 7,88	1 : 5,8

3 ist Gichtiker. Er scheidet bedeutend weniger aus als die beiden anderen. Während er aber N und P_2O_5 in annähernd demselben Verhältniss ausscheidet wie die beiden andern, nämlich $3 = 1 : 5,8$; $1 = 1 : 6,0$; $2 = 1 : 6,3$, sinkt seine \bar{U} ganz auffällig im Verhältniss zu P_2O_5 .

Ich möchte hierin den lange gesuchten Beweis für die Harnsäureretention beim Gichtiker sehen; doch müssen erst ausgedehntere, klinische Parallelversuche an Gesunden und Gichtikern über das Verhältniss $P_2O_5 : U$ die Berechtigung dieser Anschauung prüfen.

Als zweiten Fall ziehe ich meinen Versuch 4 heran, dessen Resultate ich übersichtshalber noch einmal zusammenstelle:

Gesamtausscheidung in 6 Tagen bei gleicher Ernährung:

Versuchsperson	Ges. N.	\bar{U}	P_2O_5
1. Dr. S.	94,370	6,5232	19,127
2. Verf.	93,610	5,6387	19,840
3. Dr. Sch.	99,942	6,5353	22,754

oder pro die:

	Ges. N	\bar{U}	P_2O_5	$\bar{U} : P_2O_5$
1. Dr. S.	15,73	1,087	3,188	1 : 2,9
2. Verf.	15,6	0,940	3,307	1 : 3,5
3. Dr. Sch.	16,66	1,089	3,792	1 : 3,5.

Die Gesamtausscheidung von N und P_2O_5 bei 1 und 2 ist fast gleich. Die \bar{U} -Ausscheidung differirt dagegen um 0,14 g pro die, während 3, der mehr N und P_2O_5 ausscheidet, dieselbe absolute \bar{U} -Menge wie 1 aufweist. Immerhin liegen die absoluten Zahlen so nahe, dass es gezwungen erscheint, wegen der geringen Differenz eine individuelle Disposition anzunehmen. Hiergegen spricht auch der Ausfall des folgenden Versuches.

V. Versuch.

Zwei im Alter weit auseinanderstehende Männer, Verf. (26 Jahre), Laboratoriumsdiener K. (50 Jahre), genossen 8 Tage lang dieselbe genau abgewogene Kost, in den ersten 4 Tagen eine stickstoffreiche, in den letzten 4 Tagen eine stickstoffarme.

Kost der I. Periode: 50 ccm Milch, 130 g Butter, 3 Eier, 250 g Fleisch, 50 g Cervelatwurst, 300 g Brot = ca. 18 g N; 2500 Calorien.

Kost der II. Periode: 80 g Reis, 300 g Brot, 90 g Butter, 250 ccm Milch, 20 g Zucker, 50 g Speck = ca. 7 g N; 2500 Calorien.

Im Urin wurde N, \bar{U} , P_2O_5 bestimmt, der durch Kohle abgegrenzte Koth der beiden Reihen musste vereint auf N und P_2O_5 untersucht werden, da die Grenze zwischen den beiden Perioden undeutlich war.

Der N der Fäces wurde nach Kjeldahl, die P_2O_5 nach dem von Neumann²³⁾ angegebenen Verfahren bestimmt, das mit dem Ascheverfahren sehr gut übereinstimmende Werthe giebt.

Urinausscheidung.

I. Periode.

a) Verf.: 67,5 kg.

Datum	Menge	S. G.	N	P ₂ O ₅	\bar{U}
21. IV. 1899	1220	1023	15,167	2,977	0,7276
22. " "	2620	1011	15,332	2,751	0,6662
23. " "	790	1033	13,161	2,575	0,6344
24. " "	1020	1028	17,250	2,550	0,7368
Summa:			60,910	10,853	2,7650
Mittel:			15,228	2,713	0,6013
$\bar{U} : P_2O_5 = 1 : 3,9$					

b) K.: 65,7 kg.

Datum	Menge	Spec. Gewicht	N	P ₂ O ₅	\bar{U}
22. IV. 1899	1180	1021	12,357	2,938	0,6938
23. " "	2190	1013	16,311	2,978	0,7358
24. " "	1060	1027	15,989	2,957	0,7390
25. " "	950	1026	15,960	2,584	0,7581
Summa:			60,617	11,457	2,9267
Mittel:			15,154	2,864	0,7317
$\bar{U} : P_2O_5 = 1 : 3,9$					

II. Periode.

a) Verf.: 67 kg.

Datum	Menge	Spec. Gewicht	N	P ₂ O ₅	\bar{U}
26. IV. 1899	1250	1016	12,460	1,980	0,4720
27. " "	1580	1014	9,644	1,706	0,4380
28. " "	1715	1013	8,163	1,835	0,4031
29. " "	1270	1015	7,361	1,803	0,3951
Summa:			37,628	7,324	1,7082
Mittel pro die:			9,407	1,831	0,427
$\bar{U} : P_2O_5 = 1 : 4,0$					

b) K.: 65,2 kg.

Datum	Menge	Spec. Gewicht	N	P ₂ O ₅	\bar{U}
26. IV. 1899	1290	1016	12,064	1,606	0,4768
27. " "	1610	1014	10,233	1,747	0,5410
28. " "	1220	1017	8,126	1,647	0,5540
29. " "	930	1020	7,473	1,655	0,5080
Summa:			37,896	6,655	2181
Mittel pro die:			9,474	1,664	0,545
$\bar{U} : P_2O_5 = 1 : 3,2$					

Kothausscheidung in g:

Vers.	P ₂ O ₅	N
Verf.	7,16	13,831
K.	7,072	13,316

Summe der Ausscheidungen im Harn und Koth in g:

Vers.	P ₂ O ₅	N
Verf.	25,337	112,369
K.	25,180	111,829

Besprechung des Versuches:

Der Versuch wurde ebenfalls ausgeführt in der Absicht zu prüfen, wie sich bei verschiedenen, gleichgenährten Menschen, die sich bezüglich N- und P₂O₅-Stoffwechsel gleich verhielten, die \bar{U} -Ausscheidung gestalte. Eigentlich war dazu die Aufstellung einer Bilanz erforderlich. Aber in diesem Versuch ist die Uebereinstimmung der Ausscheidungen eine so genaue, dass ich von der Analyse der Nahrung mit Fug nachträglich absehen durfte.

Das Verhalten der N-Ausscheidung ist bei den Versuchspersonen identisch. Besonders bemerkenswerth, um nicht zu sagen elegant, ist das gleichmässige Abklingen beim Uebergang zu N-armer Kost.

Die P₂O₅-Ausscheidung ist bei Verf. in der Vorperiode um ca. 0,15 g pro die höher, in der II. Periode um annähernd denselben Betrag geringer als bei K., sodass die im Harn ausgeschiedene Gesamtsumme bei beiden gleich ist. Ebenso ist es mit der P₂O₅ der Fäces. Dies spricht dafür, dass die Vertheilung von P₂O₅ auf Harn und Koth lediglich von der Zusammensetzung der Nahrung abhängt und giebt die Berechtigung, bei gleichgenährten Individuen aus gleicher P₂O₅-Ausscheidung im Harne auf gleiche Resorption zu schliessen.

Bei dieser Gleichheit der Stoffwechselverhältnisse erwartete ich auch Gleichheit der \bar{U} -Ausscheidung, wenn anders diese entsprechend der P₂O₅-Ausscheidung lediglich von der Nahrung abhängig sein sollte.*)

In der That ist die \bar{U} -Ausscheidung beider Personen annähernd gleich. In der I. Periode ist der Unterschied pro die 0,04 g, in der II. 0,12 g, demnach im Durchschnitt 0,08 g. Immerhin ist die Differenz zu gross, als dass ich diesen Versuch als ganz einwandfreie Entscheidung über die oben aufgeworfene Frage betrachten möchte. Andererseits macht es mir die völlige Uebereinstimmung der Harnsäurewerthe am 4. und 5. Tag sehr viel wahrscheinlicher, dass bei längerer Versuchsdauer die Unterschiede der drei letzten Tage, die allein die Differenz in der \bar{U} -Ausscheidung der beiden Versuchspersonen

*) Wieviel dabei direct aus der Nahrung, wieviel vom Körper stammt, das lässt sich natürlich für die \bar{U} ebensowenig entscheiden, wie für N oder P₂O₅ im Harn.

bedingen, sich wieder ausgeglichen hätten, als dass andere Factoren ausser der Nahrung die Ausscheidung mitbestimmt hätten. Sollten weitere, an breitem Materiale längere Zeit durchgeführte Versuche die Richtigkeit dieser Anschauung bestätigen, dann wäre selbstverständlich für die Werthbestimmung der absoluten \bar{U} -Ausscheidung sehr viel gewonnen. Der Begriff der sogenannten „individuellen Disposition“ behielte dann lediglich die Bedeutung eines Ausdrucks dafür, dass es nicht ohne weiteres gelingen muss, verschiedene Menschen mit derselben Kost ins „Nuclein-gleichgewicht zu bringen. Mit demselben Rechte kann man dann übrigens auch von individueller Disposition für N oder P_2O_5 -Ausscheidung sprechen.

An dieser Stelle ist hervorzuheben, dass Camerer²⁴⁾ sich schon vor längerer Zeit gegen diese „individuelle Disposition“ ausgesprochen hat auf Grund von Versuchen, die zeigten, dass verschieden genährte Menschen mit anfangs ungleicher Ausscheidung von \bar{U} und P_2O_5 , durch gleichmässige Kost in ihren Ausscheidungsgrössen von \bar{U} und P_2O_5 sich allmählich näherten. Camerer gelangte daher ebenfalls zu Anschauung, dass die \bar{U} -Ausscheidung lediglich von der Nahrung abhängt.

5. Ueber das Mischungsverhältniss der N-haltigen Harnbestandtheile nach Fütterung mit nucleinreichem Gewebe.

Ausser der Harnsäure hat man als Endproduct des Nucleinumsatzes Purinbasen gefunden. Ihre Menge ist zu gering, daher ihre Differenzirung zu schwer, als dass Versuche über ihre besondere Abstammung und Bedeutung z. Z. aussichtsvoll erschienen. Ueber sonstige specifische N-haltige Producte des Nucleinstoffwechsels beim Menschen ist nichts bekannt, und doch schien es, namentlich mit Hinblick auf die von Cohn²⁵⁾ und Minkowski³⁾ am Hund erhaltenen Befunde, wünschenswerth, darüber Aufschluss zu erlangen. Ich habe daher zur vorläufigen Orientirung folgenden Versuch gemacht.

Ich bestimmte bei einem gesunden Menschen die N-Componenten im Harn bei zugewogener gemischter Kost. Dann ersetzte ich einen Theil des N (200 g Lenden), mangels reinen Nucleins, durch 200 g Thymus und schloss eine der Vorperiode gleiche Nachperiode an.

Traten unter Thymusfütterung besondere N-haltige Producte in nennenswerther Menge auf, so musste sich das durch Sinken des ^+UN , resp. Anwachsen des sogenannten Rest-N äussern.*)

*) Die beiden folgenden Versuche habe ich s. Z. noch als Assistent des städt. Krankenhauses zu Frankfurt a. M. ausgeführt. Ich nehme die Gelegenheit wahr, Herrn Professor von Noorden für die Liberalität zu danken, mit der er mir die Mittel des Krankenhauses zur Verfügung stellte.

N wurde, wie immer, nach Kjeldahl, Harnsäure nach Ludwig-Salkowski, P_2O_5 durch Urantitration bestimmt. Als Harnstoff-N bezeichne ich kurz die nach Mörner-Sjöquist gewonnenen Werthe, wenn ich mir auch wohl bewusst bin, dass damit andere N-haltige alkoholätherlösliche Körper mitbestimmt werden.²⁵⁾

Versuch VI.

Laboratoriumsdiener S. Gesunder Mann. 33 Jahre alt.

a) Vorperiode.

1898 Datum	Menge	Spec. Ge- wicht	Ges.-N.	Harnstoff-N		Harnsäure-N		Basen-N		P_2O_5
				absolut	Proc. des Ges.-N.	absolut	Proc. des Ges.-N.	absolut	Proc. des Ges.-N.	
26. IX.	990	1020	11,033	8,981	81,4	0,2218	2,0	0,0235	0,2	2,673
27. "	1880	1011	12,427	10,423	83,8	0,2632	2,1	0,0789	0,65	3,017
28. "	1650	1014	11,550	9,055	78,4	0,2587	2,2	0,0694	0,6	2,370
29. "	1800	1015	10,634	8,460	79,5	0,2520	2,4	0,0294	0,28	2,538
30. "	1960	1014	10,976	9,805	89,3	0,2743	2,5	0,0823	0,75	3,038
Tägl. Mittel:			11,324	9,3450	82,5		2,2		0,49	

b) Hauptperiode: 200 g Fleisch durch 200 g Thymus ersetzt.

1. X.	2060	1012	12,171	9,311	76,5	0,3350	2,7	0,0923	0,76	4,223
2. "	2020	1014	10,464	8,306	79,3	0,4185	4,0	0,0825	0,79	3,575
3. "	1200	1020	11,206	8,400	74,6	0,3360	3,0	0,1344	1,2	3,300
4. "	1690	1016	11,897	9,071	75,5	0,3549	3,0	0,2034	1,7	3,932
Tägl. Mittel:			11,442	8,772	76,5		3,2		1,1	

c) Nachperiode.

5. X.	1690	1013	10,363	8,518	82,2	0,2792	2,7	0,0899	0,87	2,636
6. "	1390	1016	10,703	8,329	78,0	0,2391	2,2	0,2335*)	2,18	3,114
7. "	1560	1017	11,968	9,610	81,6	0,2912	2,4	0,1792	1,50	3,112
Tägl. Mittel:			11,011	8,819	80,6		2,4		1,52	

*) nur eine Analyse.

Besprechung des Versuchs.

Die Tagesschwankungen des Gesamtstickstoffes sind derart, dass es erlaubt ist, ein Mittel für die einzelnen Perioden zu ziehen. Bedenklicher steht es, namentlich in der I. Periode, mit dem Harnstoffstickstoff. Das Mittel, 82,5 Proc. des Gesamtstickstoffes, ist aus einer Reihe von Tagen gezogen, an denen sich die Harnstoffwerthe zwischen 78,4—89,3 Proc. des Gesamtstickstoffes bewegen. Würde man den auffällig hohen Werth des letzten Tages eliminiren, so bliebe als Durchschnitt der II. Periode 80,7 Proc., also genau der Werth, der auch in der Nachperiode als Mittel gilt.

Demgegenüber sinkt in der Thymusperiode der Harnstoff absolut und procentisch deutlich. Entsprechend dem Nucleingehalt der Thymus steigt zwar \bar{U} - und Basenstickstoff, aber nicht derart, dass sich hieraus allein das Sinken des Harnstoffes erklärte. Uebersichtshalber stelle ich die Mittelwerthe der einzelnen Perioden noch einmal tabellarisch zusammen.

Berechnet in Proc. des Gesamtstickstoffes.

Periode	Harnstoff-N	Harnsäure-N	Basen-N	Rest-N
I	82,5	2,2	0,49	14,81
II	76,5	3,2	1,1	19,2
III	80,6	2,4	1,52	15,48

Demnach sind ca. 4 Proc. des Gesamtstickstoffes, entsprechend 0,5 g N pro Tag der Thymusperiode in anderer Form als in den beiden anderen Perioden ausgetreten. Entweder hat demnach durch die Thymusfütterung einer der normalen Componenten des N-Restes eine Zunahme erfahren, oder es ist unter dem Einfluss des Nuclein ein neuer Körper aufgetreten. Darüber können Versuche mit reinem Nuclein entscheiden, die z. Z. im Gange sind.

In dem Versuche war verabsäumt worden, den Ammoniak zu bestimmen. War auch nicht anzunehmen, dass die relativ unbedeutende Steigerung der P_2O_5 -Ausfuhr unter Thymusfütterung eine NH_3 -Vermehrung veranlasste, die das $\overset{+}{UN}$ -Deficit in der Hauptperiode hätte decken können, so wiederholte ich den Versuch doch und bestimmte dabei den NH_3 nach Schlösing. Die Versuchsperson war dieselbe, die Nahrung geändert. Eine Nachperiode konnte ich aus äusseren Gründen nicht anschliessen; sonst ist die Anordnung wie bei Versuch VI.

Versuch VII.

Vorperiode.

Datum 1898	Menge	Spec. Gewicht	Ges.-N	Harnstoff-N		Harnsäure-N		Basen-N		Ammoniak-N		P_2O_5
				absolut	Proc. des Ges.-N	absolut	Proc. des Ges.-N	absolut	Proc. des Ges.-N	absolut	Proc. des Ges.-N	
30. XII. 1780	1017	15,251	13,356	85,2	0,2691	1,9	0,1246	0,82	0,678	4,44	4,094	
31. XII. 1250	1026	15,645	13,468	86,1	0,2800	1,79	0,2805	1,79	0,658	4,20	3,850	
1. I. 99 1050	1031	15,582	13,642	87,5	0,3146	2,02	0,2440	1,56	0,600	3,85	3,570	
Mittel pro Tag:				15,493	13,489	87,3	1,90	1,39		4,16		

Hauptperiode: 300 g Schabefleisch durch 300 g Thymus ersetzt.

2. I. 99 1240	1024	15,207	12,152	79,9	0,4166	2,74	0,0194	0,13	0,694	4,57	3,978	
3. I. 99 1720	1021	14,930	12,541	84,0	0,4334	2,90	0,0144	0,10	0,636	4,25	3,991	
4. I. 99 1730	1020	14,200	11,626	81,3	0,4069	2,85	0,0291	0,20	0,581	4,30	4,666	
Mittel pro Tag:				14,779	12,106	81,7	2,83	0,14		4,30		

Berechnet in Procent des Gesamtstickstoffes:

Periode	Harnstoff-N	Harnsäure-N	Basen-N	Ammoniak-N	Rest-N
I.	87,3	1,9	1,39	4,16	5,25
II.	81,7	2,83	0,14	4,3	11,03

Besprechung des Versuches.

Der Versuch zeigt mit Deutlichkeit, dass unter dem Einfluss der Thymus der NH_3 -Stickstoff nicht zugenommen hat, was hier um so erklärlicher ist, als auch die P_2O_5 kaum gestiegen ist. Erst am dritten Tag erhebt sie sich über die Norm. Da die U-Ausscheidung bedeutend gestiegen, ist kein Zweifel, dass es sich um eine Verzögerung der P_2O_5 -Ausfuhr handelt. Auch in diesem Versuch sinkt unter Thymusfütterung der Harnstoff-N, und zwar annähernd in demselben Verhältniss wie in Versuch VI: dort bei 200 g Thymus um ca. 4 Proc., hier bei 300 g Thymus um ca. 6 Proc. des Ges.-N.

Eigenartig und scheinbar launisch ist das Verhalten der Basen. Sie wurden nach Camerer-Arnstein⁷⁾ bestimmt aus der Differenz des Silberniederschlag-N und des $\bar{\text{U}}\text{N}$. Die Bestimmung musste oft drei- und viermal wiederholt werden, da selbst 24 stündiges Stehen des Silberniederschlages mit Schwefelsäure vor rapidem Ueberschäumen bei stärkerem Erhitzen nicht schützte. Es wurde hier wie bei sämmtlichen Werthen das Mittel aus zwei sehr gut stimmenden Doppelanalysen genommen. Da meines Wissens längere Bestimmungsreihen nach diesem Verfahren nicht vorliegen, ist es nicht möglich, die Basenwerthe zu Schlüssen irgend welcher Art zu verwerthen.

Der Ausfall beider Versuche machte es wahrscheinlich, dass unter dem Einfluss des Nucleins ein neuer Körper im Harn aufgetreten war. In erster Linie war hierbei an Allantoin zu denken. Minowski³⁾ hat es zwar beim Menschen nicht gefunden, hält aber selbst die vorliegenden Nachweis- und Bestimmungsmethoden für unzureichend. Da es auch von principiellern Interesse war, ob bezüglich des Nucleinabbaues ein Unterschied zwischen verschiedenen Säugethieren existirt, arbeitete ich eine Methode zum Nachweis kleinster Allantoinmengen im Harn aus.

6. Eine Methode zur quantitativen Allantoinbestimmung im Harn.

Zunächst wurden Versuche angestellt, Allantoin aus wässriger Lösung quantitativ wiederzugewinnen.

Die Fällung mit salpetersaurem Quecksilberoxyd ist quantitativ.

Versuch VIII. 0,0591 g Allantoin*) (Schuchardt) werden in 200 ccm Wasser gelöst, mit $\text{Hg}(\text{NO}_3)_2$ (möglichst neutral**) gefällt.

*) Das Präparat ist absolut rein.

0,1960 g verlangen 0,6966 g N = 35,5 Proc.

Nach Kjeldahl gefunden 0,6966 g N = 35,5 -

**) In Säureüberschuss ist Allantoinquecksilber löslich.

Fällung abfiltrirt, ausgewaschen bis Filtrat neutral reagirt, in Wasser aufgenommen, mit H_2S zerlegt. Filtrat eingedampft, zur Trockne gebracht, gewogen.

Wiedergefunden: 0,0582 g Allantoin.

Verlust: 0,0009 g

Dies Verfahren war für die Wiedergewinnung aus Harn nicht direct verwertbar, da $\text{Hg}(\text{NO}_3)_2$ bekanntlich Harnstoff und eine Reihe anderer Substanzen mitfällt.

Dagegen hat sich folgendes Verfahren auch für die Bestimmung im Harn bewährt:

Bekanntlich erhält man eine Fällung von Allantoin Silber, wenn man zu Allantoin salpetersaures Silber setzt und mit einer Spur Ammoniak versetzt. Diese Fällung ist bereits bei kleinstem Ueberschuss von Ammoniak löslich.

Wendet man dagegen statt NH_3 Magnesia usta im Ueberschuss an, so ist die Fällung beständig; es löst sich eben nur soviel Magnesia, bis die Flüssigkeit schwach alkalisch ist.

Folgender Versuch zeigt, dass diese Fällung eine quantitative ist:

Versuch IX. Zu 0,1122 g Allantoin in Wasser gelöst wird etwas Lösung von AgNO_3 gesetzt und MgO eingetragen. Es wird die Fällung abfiltrirt, nachgewaschen, bis das Filtrat mit HCl sich nicht mehr trübt, und in Niederschlag sammt Filter N nach Kjeldahl bestimmt.

Gefunden: 0,0364 g N, entsprechend 0,1099 g Allantoin.

Verlust: 0,0032 g Allantoin.

Versuch X. Ebenso: 0,1110 g Allantoin angewandt.

Gefunden: 0,0382 g N, entsprechend 0,1079 g Allantoin.

Verlust: 0,0031 g Allantoin.

Auch diese Methode ist für den Harn nicht ohne weiteres anwendbar, da mit Silber die Chloride und die Purinkörper zum Theil ausfallen. Zur Entfernung dieser erwies sich salpetersaures Quecksilberoxydul als durchaus brauchbar. Die Methode gestaltet sich demnach folgendermaassen:

Der schwach saure Harn wird mit Quecksilberoxydulnitrat ausgefällt. Zur möglichst wenig sauren Lösung des $\text{Hg}(\text{NO}_3)_2$ fügt man zweckmässig etwas metallisches Hg, damit sich das $\text{Hg}(\text{NO}_3)_2$ nicht oxydirt. Es wird von der Fällung abfiltrirt, mit Wasser nachgewaschen und in das Filtrat H_2S geleitet. Das Schwefelquecksilber wird abfiltrirt, das Filtrat durch Erwärmen von H_2S befreit, dann MgO eingetragen und mit AgNO_3 versetzt. Der Niederschlag sammt dem im Ueberschuss zugesetzten MgO wird abfiltrirt und mit Wasser ausgewaschen, bis das Filtrat mit HCl keine Trübung mehr giebt.

Er hält von N-haltigen Körpern nur Allantoin und kann direct zur N-Bestimmung benutzt werden.

Meistens habe ich aber aus dem Niederschlag das Allantoin als solches dargestellt und identificirt. Zu diesem Zweck wurde der Niederschlag in Wasser vertheilt und unter Erwärmung H_2S eingeleitet, vom Schwefelsilber abfiltrirt und der H_2S verjagt, und zwar durch Eindampfen zur Trockne, da anders das vorhandene MgS sich nicht zersetzt.

Der Trockenrückstand wurde mit heissem Wasser extrahirt, aus dieser Lösung nach dem Erkalten das Allantoin mit salpetersaurem Quecksilberoxyd gefällt und wie oben weiter behandelt, schliesslich getrocknet und zur Wägung gebracht. Die Krystalle wurden dann durch N-Bestimmung identificirt.

Versuche zur Wiedergewinnung von Allantoin aus Harn.

Versuch XI. Angewandt: 0,0866 g Allantoin in 200 ccm Harn.

Als reine Krystalle wiedergefunden: 0,0848 g Allantoin.

Verlust: 0,0018 g

Versuch XII. Angewandt: 0,0636 g Allantoin in 200 ccm Harn.

Als reine Krystalle wiedergefunden: 0,0636 g Allantoin.

Verlust: —

Versuch XIII. Angewandt: 0,01140 g Allantoin in 200 ccm Harn.

Als reine Krystalle wiedergefunden: 0,1137 g Allantoin

Verlust: 0,0003 g

Versuch XIV. Angewandt: 0,0396 g Allantoin in 1000 ccm Harn.

Wiedergefunden durch Wägung: 0,0346 g Allantoin

Darin ergab N-Bestimmung: 0,0324 g

Verlust: 0,0072 g

Der letzte Versuch zeigt, dass es selbst aus 0,0039 procentiger Lösung gelingt, das zugesetzte Allantoin mit geringem Verlust aus Harn wiederzugewinnen.

Der früher²⁶⁾ von mir angedeutete Weg zur Vereinfachung des Verfahrens, den Allantoin-Silber-Magnesianiederschlag in Säure zu lösen und daraus das Allantoin durch $Hg(NO_3)_2$ zu fällen, giebt nur bei höchst vorsichtigem Arbeiten genaue Werthe. Jeder Säureüberschuss hält einen Theil des Allantoinquecksilbers in Lösung.

Für klinische Zwecke wird es sich empfehlen, im Allantoin-Silber-Magnesianiederschlag den N zu bestimmen. Dazu ist natürlich äusserst sorgfältiges Auswaschen nothwendig. Auch schäumt der Niederschlag, mit H_2SO_4 versetzt, leicht über und es ist nothwendig, bis zu 24 Stunden und darüber bei ganz kleiner Flamme zu erhitzen. Zweckmässiger ist es, das MgO durch Natriumcarbonat zu ersetzen. Auch hierdurch wird das Allantoin Silber quantitativ

ausgefällt und der Niederschlag verbrennt mit H_2SO_4 leicht und schnell, doch eignet sich dies Verfahren nicht so gut zur Reindarstellung des Allantoin.

7. Ueber Allantoin im Menschenharn nach Fütterung mit nucleinhaltiger Nahrung.

Mittels dieser Methode habe ich einmal in 1 Liter Harn eines mit 1500 g Pankreas gefütterten Menschen, einmal im Harn des Verf., der 120 g Trockenpankreas verspeist hatte, ferner in 24 stündigen Urinmengen nach Fütterung mit 1—1,5 Pfund Kalbsthymus nach Allantoin gefahndet. Jedesmal vergeblich. In einer Controlprobe fand ich zugesetztes Allantoin mit ganz geringem Verlust wieder. Demnach ist beim Menschen das Allantoin kein Stoffwechselendproduct des Nucleïns. Ob es intermediär auftritt, darüber lässt sich Sicheres nicht aussagen. In Bestätigung der Minkowskischen Versuche fand auch ich nach Allantoingenuss nur einen geringen Theil der verfütterten Menge im Urin wieder. Da wir über die Resorptionsgrösse keinen Anhalt haben, ist nicht zu sagen, ob der grosse Rest zerstört oder nicht resorbirt wurde.

8. Ergebnisse.

1. Bei chronischer, myelogener Leukämie zeigte das Mischungsverhältniss der stickstoffhaltigen Harnbestandtheile keine Abweichung von der Norm.

2. Nach Fütterung mit nucleïnreicher Kost tritt die ihr entstammende Harnsäure und Phosphorsäure bei verschiedenen Menschen in demselben Verhältniss aus. Daraus ist mit grosser Wahrscheinlichkeit zu schliessen, dass die im Körper entstehende Harnsäure nicht zerstört wird und vollständig zur Ausscheidung gelangt.

3. Gleichgenährte Menschen in gleichen Stoffwechselverhältnissen scheiden dieselbe Harnsäuremenge aus; die Harnsäureausscheidung ist demnach in der Norm allein von der Nahrung abhängig.

4. Die Vertheilung von Phosphorsäure auf Harn und Koth ist in der Norm allein von der Art der Nahrung abhängig.

5. Nach Fütterung mit Thymus tritt entweder einer der normalen Componenten des sog. „Stickstoffrestes“ in vermehrter Menge im Urin auf oder es erscheint ein

noch unbekanntes specifisches Endproduct des Nucleinstoffwechsels.

6. Nach Fütterung mit nucleinreicher Kost tritt beim Menschen kein Allantoin im Urin auf.

Litteratur.

1. Horbaczewski, Monatshefte für Chemie Bd. X. S. 624. 1889 und Bd. XII. S. 221. 1891.
2. Weintraud, Berliner klin. Wochenschrift. Nr. 19. 1895.
3. Minkowski, Archiv f. experiment. Pathol. u. Pharmacol. Bd. XLI. S. 375. 1896.
4. Horbaczewski, Monatshefte für Chemie Bd. XII. S. 221. 1889. — Vgl. auch Kühnau: Zeitschr. f. klin. Med. Bd. XXVIII. S. 534. 1895. — Kühnau und Weiss: Ebenda Bd. XXXII. S. 462. 1897. — Kühnau, Deutsch. Archiv f. klin. Med. Bd. LVIII. S. 339. 1897. — Dunin und Nowaczek, Zeitschr. f. klin. Med. Bd. XXXII. S. 1. 1897.
5. Derselbe, Monatshefte für Chemie Bd. XII. S. 221. 1891.
Bohland, Centralbl. f. innere Med. Bd. XVII. S. 70. 1896.
Derselbe, Münchn. med. Wochenschr. 1899. Nr. 16.
6. Magnus-Levy, Virch. Arch. Bd. CLII. S. 107. 1896.
7. Camerer-Arnstein, bei Neubauer-Vogel, Harnanalyse S. 834 ff. 1899.
8. Pace e Zagari, La genesi dell' acido urico e la gotta. 1897.
9. Rosenfeld und Orgler, Centralbl. f. inn. Med. Bd. XVII. S. 42. 1896.
Camerer, Zeitschr. f. Biol. Bd. XXXIII. S. 139. 1896.
10. Weintraud, Berliner klin. Wochenschr. Nr. 19. 1895.
11. Stadthagen, Virch. Archiv Bd. CIX. S. 390. 1887.
12. Jolles, Zeitschr. f. klin. Med. Bd. XXXIV. S. 53. (Pseudoleukämie). 1897.
13. Bondzynski und Gottlieb, Archiv f. experiment. Pathol. u. Pharmacol. Bd. XXXVI. S. 127. 1895.
Minkowski, loc. cit.
14. Frerichs und Wöhler, Liebig's Annalen Bd. LXV. S. 335. 1848.
Weintraud, Wiener klin. Rundschau. Nr. 1 und 2. 1896.
15. Derselbe, Ebenda.
Derselbe, Berliner klin. Wochenschr. Nr. 19. 1895.
16. Schindler, Zeitschr. für physiol. Chemie Bd. XIII. S. 432. 1889.
17. Bergeat, Zeitschr. f. Biol. N. F. Bd. VI. S. 139. 1887.
18. Popoff, Zeitschr. f. physiol. Chemie Bd. XVIII. S. 533. 1894.
19. Gumlich, Zeitschrift für physiol. Chemie Bd. XVIII. S. 508. 1894.
20. Bischoff, Zeitschr. f. Biol. Bd. III. S. 309. 1867.
21. Wiener, Archiv f. experiment. Pathol. u. Pharmacol. Bd. XLII. S. 375. 1899.
22. Leber, Berl. klin. Wochenschr. Nr. 44. 1897.
23. Neumann, Du Bois Archiv. S. 552. 1897.
24. Camerer, loc. cit.
25. Loewi, Zeitschr. f. physiol. Chemie Bd. XXV. 1899.
Camerer, Zeitschr. f. Biol. N. F. Bd. XX. S. 227. 1899.
26. Loewi, Sitzungsber. der Gesellsch. z. Bef. der ges. Naturk. Marb. Nr. 7. 1899.
Marburg im December 1899.

II.

Aus dem physiologischen Laboratorium in Utrecht.

Studien über den Einfluss des Alkohols auf die Muskelarbeit.

Von

Dr. J. C. Th. Scheffer.

(Mit 13 Abbildungen.)

I. Ergographische Versuche.

Eine der wichtigsten Fragen aus dem Gebiete der Alkoholwirkung ist gewiss wohl diese: Muss man dem Alkohol nur betäubende, lähmende Eigenschaften zuschreiben, oder ist seine Wirkung auf den thierischen Organismus, im Anfange wenigstens, eine erregende, wie die subjective Empfindung bald nach dem Gebrauche anzugeben scheint? Hat Bunge^{1)*)} recht, wenn er z. B. in Bezug auf die Muskelarbeit meint, dass das erste sog. Excitationsstadium, in welchem der Arbeitende sich zu einer grösseren Arbeitsleistung imstande fühlt, nur auf einer Betäubung seines Ermüdungsgefühles beruht? — Der Erste, welcher dieser Frage auf experimentellem Wege näher zu treten versuchte, war Kraepelin²⁾, indem er mit seinem Schüler Dehio Dynamometerversuche vor und nach dem Gebrauche mässiger Quantitäten Alkohols anstellte. Die Ergebnisse dieser leider nicht sehr zahlreichen Experimente waren nicht übereinstimmend: die Arbeitsleistung des Dr. Dehio war während einer halben Stunde herabgesetzt, die Muskelarbeit Kraepelin's anfangs vermehrt, bald nachher aber wieder schnell verringert. Sarlo und Bernardini³⁾ fanden dann nach dem Genuss von 70 g Rum eine geringe Steigerung ihrer Arbeitsleistung. Der Dynamometer ist aber

*) Die kleinen Ziffern im Text beziehen sich auf das am Schlusse der Arbeit befindliche Litteraturverzeichnis.

keineswegs ein zuverlässiger Apparat, wenn man feinere Veränderungen der Muskelkraft erkennen will, und es kann daher auch nicht wunderbar erscheinen, dass, nachdem Mosso den Ergographen erfunden und bei seinen schönen Untersuchungen über die Gesetze der Ermüdung mit grossem Erfolge angewandt hatte, dieser Apparat nunmehr dazu bestimmt war, den Dynamometer in allen den Fällen zu ersetzen, in welchen man die Veränderungen der Arbeitsleistung einer bestimmten Muskelgruppe zu erforschen wünschte. Lombard Warren ⁴⁾ fand nun bei seinen Experimenten mit dem Ergographen nach kleineren Dosen Alkohol eine Zunahme, nach grösseren Gaben dagegen eine Abnahme seiner Muskelkraft; während H. Frey ⁵⁾ mit demselben Apparate eine Anzahl Versuche an sich selbst und anderen anstellte, welche ihn zu folgenden Schlussfolgerungen führten:

„1. Der Genuss mässiger Quantitäten alkoholischer Getränke hat einen nachweisbaren Einfluss auf die Arbeitsleistung der Muskeln, und zwar ist die Wirkung auf den nicht ermüdeten und den ermüdeten Muskel wesentlich verschieden.

2. Bei dem nicht ermüdeten Muskel verursacht der Alkohol eine Verminderung der maximalen Einzelleistungen infolge einer Herabsetzung der peripheren Erregbarkeit des Nervensystems.

3. Beim ermüdeten Muskel steigert der mässige Alkoholgenuss die Arbeitsleistung bedeutend, indem durch denselben dem Muskel neue Spannkraften zugeführt werden. Der Alkohol hat also auch ernährende Eigenschaften.

4. Die grössere Einzelleistung nach Alkoholgenuss erreicht aber niemals diejenige des nicht ermüdeten Muskels, weil auch hier die Herabsetzung der peripheren Erregbarkeit des Nervensystems zur Geltung kommt.

5. Die ausgesprochenste Wirkung tritt schon 1—2 Minuten nach Genuss des Alkohols auf und hält längere Zeit an.

6. In allen Fällen hat der Alkohol eine Herabsetzung des Ermüdungsgefühles zur Folge; die Arbeit erscheint daher bedeutend leichter.

7. Bei mässigen Alkoholdosen konnten keine ungünstigen Nachwirkungen constatirt werden, welche etwa den durch den Alkohol für den ermüdeten Muskel erzielten Gewinn wieder aufgehoben hätten; bei grösseren Dosen nehmen die Lähmungserscheinungen proportional zu und treten in den Vordergrund.“

Wie man sieht, fügt der Autor den von ihm sub. 2, 3 und 4 erwähnten Resultaten sogleich eine Erklärung zu, welche aber nicht

auf experimentell gefundenen Thatsachen beruht, sondern rein hypothetischer Natur ist (siehe Seite 41 seq. seiner Abhandlung). Eben weil sich dadurch „die Resultate seiner Untersuchungen ganz zwanglos erklären lassen“, nimmt er eine Doppelwirkung des Alkohols an: erstens übe der Alkohol eine lähmende Wirkung auf das centrale Nervensystem aus, mit welcher eine Abnahme der Muskelreizbarkeit parallel geht; und zweitens führe der Alkohol dem Muskel durch Umsetzung chemischer Spannkkräfte in lebendiger Kraft Verbrennungsmaterial zu. „Der nicht ermüdete Muskel ist im Stande, ein bestimmtes Arbeitsmaximum zu liefern, welches er trotz weiterer Zufuhr von Brennmaterial nicht übersteigen kann, so dass die aus letzterem freiwerdenden Spannkkräfte nicht verwerthet werden können“, während dieses mit dem ermüdeten Muskel wohl der Fall ist.

Wie nun die Aufstellung einer Hypothese, blos um die Ergebnisse einiger Versuche verständlich zu machen, immer etwas Bedenkliches an sich hat, so ist sie in diesem Falle um so mehr gefährlich, als gerade die Hälfte der Versuchspersonen, ausser dem Autor selbst, Nervenranke waren (der erste war ein „ausgesprochener Hystericus“, eine zweite litt an multipler Sklerose und eine dritte an Myxoedema). Es ist daher leicht begreiflich, dass Destrée⁶⁾ in der Frey'schen Arbeit Anregung fand, die angegebenen Resultate einer näheren Prüfung zu unterwerfen. Er kam zu dem Schlusse, dass dem Alkohol ein günstiger Einfluss auf die Arbeitsleistung des Muskels, er sei ermüdet oder nicht, zugeschrieben werden muss; aber diesem schnell eintretenden und kurz dauernden Stadium der Vermehrung folgt stets ein Stadium der Herabsetzung, das viel längere Zeit anhält und den anfänglichen Nutzen nicht nur neutralisirt, sondern ihn viele Male übertrifft.

Meiner Ansicht nach ist nun aber die Methode Destrée's, wie ich später auseinander setzen will, auch nicht in jeder Hinsicht einwandfrei, und da ich glaube, dass die Abweichungen in den Resultaten der verschiedenen Autoren hauptsächlich durch Unterschiede in der Versuchsanordnung erklärt werden können, so schien es mir in erster Linie angezeigt, zu versuchen, die Bedingungen festzustellen, welche für eine sichere Untersuchungsmethode in dem uns hier interessirenden Falle unerlässlich sind. Welche diese Bedingungen meines Erachtens waren, habe ich mit den Ergebnissen einiger ergographischen Versuchsreihen am Ende des vergangenen Jahres (1898) in einer kleinen Publication im „Nederlandsch Tydschrift voor Geneeskunde“ Deel II No. 25 niedergelegt. Der Umstand jedoch, dass sich meine Muttersprache im Auslande nur einer geringen Bekannt-

schaft erfreut, veranlasst mich, den Inhalt jener Abhandlung in dieser Zeitschrift in deutscher Sprache summarisch zu recapituliren, als Einleitung zur Mittheilung weiterer experimenteller Studien über dieses Thema.

Als Apparat zur Messung der von einer bestimmten Muskelgruppe geleisteten mechanischen Arbeit erschien mir für unseren Zweck der Ergograph in der ursprünglichen, ihm von Mosso gegebenen Gestalt, immer noch sehr brauchbar. Wohl erkenne ich die wichtigen Bedenken von Hoch und Kraepelin⁷⁾, Zoth⁸⁾, Langemeier⁹⁾ und von Binet et Vaschide¹⁰⁾ als vollkommen richtig an; auch bin ich überzeugt, dass die von Kraepelin und besonders die von Binet et Vaschide vorgeschlagenen Verbesserungen des Apparates sehr viel dazu beitragen werden, mathematisch-genauere Maasse der geleisteten mechanischen Arbeit zu gewinnen. Allein in dem uns hier beschäftigenden Falle, in dem es sich nur um vergleichende Messungen handelt und der absolute Werth der Arbeit uns nicht interessirt, können viele dieser Bedenken ausser Betracht bleiben, wenn nur immer mit peinlichster Sorgfalt dafür gesorgt wird, dass alle Experimente unter völlig gleichen Bedingungen stattfinden, dass also der Alkoholgenuss oder seine Unterlassung den einzigen Unterschied in den Versuchen ausmacht. Leider liegt es nun aber nicht in unserer Macht, diese Bedingungen immer „völlig gleich“ zu machen. Denn wenn man auch so regelmässig als möglich lebt, wenn man jeden Tag genau dieselbe Quantität Nahrung zu sich nimmt und dieselbe geistige und körperliche Arbeit leistet, ja selbst wenn man, wie Lombard Warren (l. c.) that, Temperatur- und Luftdruckverhältnisse berücksichtigt, so ist doch selten die an derselben Tageszeit von einer bestimmten Muskelgruppe geleistete mechanische Arbeit jeden Tag gleich gross; die Unterschiede können selbst ziemlich bedeutend sein. Nur durch eine grosse Reihe von Versuchen, deren Mittelwerth man zur Basis der Berechnungen macht, kann man den Einfluss dieser unberechenbaren Zufälligkeiten eliminiren.

Eine grössere Reihe gleichnamiger Versuche, das ist also die erste unserer Bedingungen. Sobald man nun eine grosse Anzahl von Versuchen anordnet, tritt ein zweiter Factor mit in die Erscheinung, der nicht unbeachtet bleiben darf, nämlich: Die Vermehrung der Arbeitsleistung durch die Uebung (Training). — Lombard Warren (l. c.) sah bei seiner täglichen ergographischen Arbeit in den ersten 6 Tagen keinen bemerkbaren Einfluss der

Uebung; dann nahm seine Arbeitsleistung erst allmählich, und nach dem 17. Tage schnell zu. Mosso¹¹⁾ erzählt, dass sein Assistent Adducco mit den Beugemuskeln des Mittelfingers im Anfange der Versuchsreihe 3,531, nach einem Monat aber 8,877 Kilogrammmer Arbeit leisten konnte. Bei mir selbst vermochte ich in zwei Monaten eine Vermehrung meiner Arbeitskraft von 60 Proc. nachzuweisen, obwohl ich mich schon vorher einige Wochen mit ergographischer Orientierungsarbeit beschäftigt hatte. Die Geschwindigkeit und das Maass der Zunahme der Muskelkraft durch die Uebung scheint also, ebensogut wie die Erscheinungen der Ermüdung, individuell sehr verschieden zu sein und ist dadurch auch schwer in Rechnung zu ziehen. Wir besitzen aber ein einfaches Mittel, um dieser Schwierigkeit aus dem Wege zu gehen, nämlich dadurch, dass wir bei unseren vergleichenden Versuchen den Einfluss der Uebung auf die beiden zu vergleichenden Versuchsreihen im gleichen Maasse einwirken lassen. Dieses erreichen wir leicht, indem wir zwischen den sogenannten „Normaltagen“ (d. h. den Versuchstagen ohne Alkoholgenuss) regelmässig „Alkoholtage“ einschieben, z. B. wenn der erste Versuchstag ein „Normaltag“ war, musste der folgende Versuchstag ein „Alkoholtage“ sein; dann folgt wieder ein „Normaltag“ u. s. w.*)

Die gleichmässige Vertheilung der Vermehrung der Arbeitsleistung durch die Uebung auf die beiden zu vergleichenden Versuchsreihen ist die **zweite** Bedingung für eine richtige Ausführung unserer Experimente.

Nun haben wir **drittens** noch dafür Sorge zu tragen, dass die Muskelgruppe, mit welcher wir experimentiren wollen, beim Anfange jedes Versuches vollkommen unermüdet ist. Dieser Bedingung können wir leicht nachkommen, indem wir an einem Tage niemals mehr als ein Experiment machen.

Frey (l. c.) betrachtet einen Muskel, der nach angestrenzter Arbeit eine Stunde ausgeruht hat, als nicht mehr ermüdet. Eine solche Annahme scheint mir für gesunde Personen schon gewagt, für Nervenkranken aber sicher nicht gerechtfertigt. Frey berücksichtigt nach meiner Meinung auch nicht genügend den Einfluss der Uebung. Sich stützend auf eine Behauptung Mosso's, dass eine sich im physiologischen Zustande befindende, unermüdete Person,

*) In den nachfolgenden Versuchsreihen war ich aus äusseren Gründen einige Male gezwungen, von dieser Regel abzuweichen, und z. B. 2 Tage hintereinander einen Normalversuch zu machen. In diesem Falle liess ich dann immer auch zwei „Alkoholtage“ darauf folgen und umgekehrt.

mit einem bestimmten Gewichte und in gleichem Rhythmus arbeitend, immer die gleiche Ermüdungscurve schreiben wird, und nicht darauf Acht gebend, dass Mosso hier nur von der Form der Ermüdungscurve und nicht von der Grösse der geleisteten Arbeit spricht, lässt Frey seine Versuchspersonen erst eine Anzahl ergographische Curven schreiben, bis sie, wie er meint, eine constante Curve, eine sogenannte „Normalcurve“ liefern, welche als unveränderliche Basis zur Vergleichung mit späteren „Alkohol-Curven“ dienen soll. Nach dem oben Gesagten über den Einfluss des Training wird der Leser eine solche „Normalcurve“ auf ihren rechten Werth zu schätzen wissen.

Ich will an diesem Orte auch meine Einwände gegen die von Destrée (l. c.) geübte Untersuchungsmethode an einem Beispiele deutlich machen. An einem gewissen Tage macht Destrée 6 Reihen Hebungen mit 5 kg und erreicht dabei eine Arbeitsleistung von 7,7 Kilogrammmer; nach einer Ruhepause von 30 Minuten verrichtet er in abermals 6 Reihen Hebungen eine mechanische Arbeit von 4,025 Kilogrammmer. Unmittelbar nachher nimmt er 10 g Cognac ad 50 Proc. mit 90 g Wasser verdünnt zu sich, wartet dann 30 Minuten, und macht nach Ablauf dieser Ruhepause noch einmal 6 Reihen Hebungen, welche jetzt nur 1,54 Kilogrammmer mechanischer Arbeit betragen. Aus diesen Zahlen schliesst der Autor, dass der Alkohol die Ermüdung nicht nur nicht aufgehoben, sondern im Gegentheil in gleichem Sinne als sie gewirkt hat. Allein es ist gar nicht ersichtlich, wie gross die Arbeitsleistung in der dritten Reihengruppe gewesen wäre, wenn die Versuchsperson 30 Minuten zuvor keinen Alkohol gebraucht hätte; ebensowenig ist die Möglichkeit beachtet, dass kürzere Zeit, z. B. 10 oder 15 Minuten nach dem Alkoholgenuß vielleicht eine Vermehrung der Arbeitsleistung hätte constatirt werden können, und dass nach 30 Minuten schon das Stadium depressivum eingetreten war.

Bevor ich nun zur Beschreibung der von mir gewählten Versuchsanordnung übergehe, muss ich noch mit einigen Worten den Einfluss besprechen, welche Autosuggestion auf die Ergebnisse haben könnte. In allen Experimenten, in welchen der Mensch als Probeobject dient, ist es ungeheuer schwer, wenn nicht völlig unmöglich, einen solchen Einfluss mit Gewissheit auszuschliessen; auch wenn die Versuchsperson sich der Frage gegenüber vollkommen neutral zu verhalten glaubt. Ernster noch wird diese Gefahr bei längerer Zeit andauernden Versuchsreihen, da die Resultate der ersten Tage suggestiv auf die der folgenden Versuche einwirken können. Darum

habe ich mich selbst immer gänzlich im Unklaren über die täglichen Ergebnisse der Versuche gelassen, bis eine jede Versuchsreihe zu Ende war, und habe weiter, soweit solches möglich ist, sorgfältig vermieden, mir eine „vorgefasste Meinung“ in dieser oder jener Richtung zu bilden. Damit der Leser sich ein genaues Urtheil bilden kann, ist es nothwendig, einige meine Person betreffende Erläuterungen mitzutheilen. Also: die Versuchsperson ist 42 Jahre alt, erfreut sich einer guten Gesundheit, lebt sehr regelmässig, und sein Beruf (Anstaltsarzt) fordert von ihm jeden Tag fast genau die gleiche Thätigkeit. In den letzten Jahren hat er nur ausnahmsweise Wein oder Spirituosen zu sich genommen; am Nachmittagstisch trinkt er gewöhnlich ein Glas leichtes Bier. Seine subjectiven Empfindungen nach dem Genusse mässiger Gaben Alkohols (z. B. 10 g Alkohol absolutus mit 90 g Wasser verdünnt, das ist die in den nachstehenden Versuchen angewendete Quantität) bestehen darin, dass er schon nach 1 oder 2 Minuten ein Gefühl der Wärme im Magen und sogleich darauf eine deutliche Blutwallerung zum Kopfe spürt. Es ist ihm dann ein wenig „leicht“ im Kopfe, und er muss sich etwas anstrengen, um seine Aufmerksamkeit auf einen bestimmten Punkt gerichtet zu halten. Dann folgt eine Empfindung, als ob die Temperatur des ganzen Körpers leicht erhöht sei und er meint zu einer grösseren Arbeitsleistung imstande zu sein. Nach ungefähr 25 Minuten entsteht eine gewisse Mattigkeit in den Gliedern, eine leichte Benommenheit im Kopfe, und die gleiche Arbeitsleistung erfordert eine grössere Anstrengung. Das Antlitz bleibt noch 1 oder 1½ Stunde gerötet; dieses Gefühl, wie auch die Mattigkeit ist entschieden unangenehm. Die depressive Seite der Alkoholwirkung ist bei mir also stark überwiegend und wenn sich entgegen meinem Bestreben doch autosuggestive Einflüsse in meinen Versuchen geltend gemacht hätten, so bin ich überzeugt, dass sie jedenfalls nicht zu Gunsten des Alkohols thätig gewesen sind. Eine Durchmusterung der Zahlen in den nachstehenden Tabellen wird übrigens zur Genüge darthun, dass die Differenzen der Hubhöhen der Normal- und die der Alkoholtage so unregelmässig sind, dass es sehr unwahrscheinlich scheint, dass das Entstehen dieser Unterschiede der Autosuggestion zugeschrieben werden müsse.

Die Versuche wurden in folgender Weise angestellt: Ich stellte mich rechts vom Ergographen in stehender Haltung, mit ein wenig nach vorn und links geneigtem Oberkörper, mich kräftig lehnd auf meinen im Ellbogen gebeugten linken Unterarm, welcher in Supinationsstellung von den metallenen Platten des Apparats immo-

bilisirt wurde. Diese von Zoth (l. c.) anbefohlene Körperhaltung verhindert das unwillkürliche Zurückziehen des Armes bei kräftiger Anstrengung. Das lederne Band, an welchem die Saite, die das Gewicht trug, befestigt war, schob ich über den linken Mittelfinger bis zum obersten Drittel der zweiten Phalanx, nachdem ich die Haut dieses Fingergliedes mit Colophoniumpulver bestreut hatte, um das Abgleiten des Bandes zu verhindern. Die Länge der Saite wurde mittelst der dazu am Apparate angebrachten Schraube so regulirt, dass sie beim Anfange der Hebungen gerade eben angespannt war. Nun versuchte ich durch Beugung des Mittelfingers, unter möglichst sorgfältiger Vermeidung jeder anderen Bewegung der Haut ein Gewicht von 5 Kilogramm 150 Male so hoch wie möglich aufzuheben*) in der Art, dass während einer Secunde das Gewicht aufgehoben gehalten wurde und während der folgenden Secunde gesenkt blieb. Bei dieser Beugung des Mittelfingers fanden, genauer analysirt, die nachstehenden Bewegungen statt: erstens eine Beugung im Gelenke zwischen Basal- und Mittelfalanx, dann eine Beugung im Metacarpophalangealgelenke, bis die Fingerkuppe die Hohlhand berührte; der Finger war also ad Maximum gebeugt. Nach einiger Zeit machte sich allmählich die Ermüdung bemerkbar: es war nicht mehr möglich, das Mittelglied zu beugen, und es wurde nur im Metacarpophalangealgelenk flectirt. Im Ergogramm zeigte sich dieses durch eine allmähliche Abnahme der Hubhöhen. Wenn in dieser Weise das Gewicht 150 Male gehoben war, wurde eine Ruhepause von 5 Minuten eingeschoben, und nachher wieder dasselbe Gewicht 150 Male gehoben. Darauf folgte abermals eine Ruhepause von 5 Minuten und schliesslich eine dritte Reihe von 150 Hebungen, aber jetzt mit einem Gewichte von 6 kg. Anfangs konnte ich in dieser dritten Reihe die gewünschte Zahl der Hebungen nicht erreichen; nach 27 Hebungen waren die Beugemuskeln schon vollständig erschöpft. Durch die Uebung vermehrte sich jeden Tag die Zahl der Hebungen und am 13. Tage war ich imstande, das Ge-

*) Die meisten Experimentatoren haben bei ähnlichen Versuchen die Arbeit bis zur vollkommenen Ermüdung fortgesetzt. Der Augenblick, in welcher dieser totale Ermüdungszustand erreicht wird, ist immerhin sehr schwer festzustellen, und es gelingt manchmal, durch sehr kräftige Anstrengung noch eine ganze Reihe Hebungen zustande zu bringen, nachdem der Muskel schon völlig erschöpft schien. Darum zog ich vor, die Normalarbeit einer bestimmten Anzahl Hebungen mit der Alkoholarbeit einer gleichen Anzahl Hebungen zu vergleichen, wie bereits auch Zoth in seinen Pausenversuchen, wenn auch in etwas anderer Weise, gethan hatte.

wicht von 6 kg auch 150 Male zu heben. Die jedesmalige Arbeit für einen Tag war damit beendet. Das berusste Papier wurde lackirt und vorläufig ohne weitere Ausmessung aufbewahrt. Am folgenden Tage wurde in allen Dingen in vollkommen gleicher Weise verfahren, nur mit dem Unterschiede, dass ich im Augenblicke des Anfangs vom Versuche 10 g Alkohol absolutus, in 90 g Wasser verdünnt, zu mir nahm. Erst nachdem ich 20 solcher Experimente (10 Normalversuche, alternirend mit 10 Alkoholversuchen) gesammelt hatte, berechnete ich die Werthe der geleisteten mechanischen Arbeit in den verschiedenen Versuchsreihen und verglich die gefundenen Mittelwerthe der Normalversuche mit denen der Alkoholversuche.

Dieser ersten Serie von Versuchen, in den nachstehenden Tabellen als Serie A bezeichnet, folgte eine zweite Serie B von Experimenten, in welcher ich den Alkohol 15 Minuten vor dem Anfange des Versuches trank, und endlich wurde die Untersuchung mit einer dritten Serie C abgeschlossen, in welcher der Alkohol 30 Minuten vorher genossen wurde.

Was nun die Berechnung der bei jedem Versuche geleisteten mechanischen Arbeit betrifft, so will ich hierüber noch Folgendes bemerken: Am Ergographen war ein Arbeitssammler nach Lombard Warren (l. c.) angebracht, welcher kleine Apparat sich jedoch bei Controllmessungen als nicht ganz zuverlässig erwies und darum bei Seite gelassen werden musste. Dagegen hat sich der Planimeter von Amsler¹²⁾ vorzüglich bewährt, indem er bis zum zweiten Decimale genau den Flächeninhalt jeder in einer Ebene gelegenen Figur ablesen lässt. Mit diesem Apparate bestimmte ich also den Flächeninhalt von jeder der 180 Figuren, welche je von 150 Hebungen auf dem berusteten Papier aufgezeichnet waren, dividirte das gefundene Maass durch die Länge der betreffenden Abscisse (Grundlinie) und bekam auf diese Weise das Mittelmaass von je 150 Hubhöhen. Dieser Mittelwerth mit dem gehobenen Gewichte multiplicirt gab in Kilogrammetern den Werth der geleisteten mechanischen Arbeit an.

Die Resultate der verschiedenen Versuchsreihen waren nun die folgenden (siehe Tabelle I, II und III).

TABELLE I. Serie A.
Der Alkohol (10 g) wird sofort vor dem Anfang der ersten Alkoholversuchsreihe genommen.

Normalversuche				Alkoholversuche			
Datum	Mittelwerthe der Hubhöhen in Millimetern in			Datum	Mittelwerthe der Hubhöhen in Millimetern in		
	Versuchsreihe I	Versuchsreihe II	Versuchsreihe III		Versuchsreihe I	Versuchsreihe II	Versuchsreihe III
1898.							
April 7.	13,25	10,52	9,46	April 12.	13,37	10,51	10,00
" 9.	10,3	10,27	5,4	" 16.	12,95	13,81	8,69
" 19.	14,91	15,32	6,5	" 21.	15,38	13,33	7,83
" 23.	14,16	12,61	7,64	" 26.	14,10	12,17	6,49
" 28.	14,29	12,00	6,91	Mai 3.	13,82	14,95	6,86
Mai 4.	14,51	12,34	8,85	" 7.	15,87	13,43	7,6
" 6.	16,53	15,2	6,48	" 9.	15,72	15,59	7,47
" 10.	16,53	13,84	6,12	" 11.	16,29	14,92	6,88
" 12.	16,03	15,92	8,67	" 13.	17,12	14,00	8,91
" 14.	16,63	14,21	7,79	" 16.	17,37	17,64	10,44
10 Hubhöhen zusammen:	147,14	132,23	73,82	10 Hubhöhen zusammen:	151,99	140,35	80,96
Mittelwerth von 10 Hubhöhen:	14,7	13,2	7,4	Mittelwerth von 10 Hubhöhen:	15,2	14,00	8,1
Gelastete mechan. Arbeit:	$\frac{14,7}{1000} \times 150 \times 5 = 11,025 \text{ K.-M.}$	$\frac{13,2}{1000} \times 150 \times 5 = 9,9 \text{ K.-M.}$	$\frac{7,4}{1000} \times 150 \times 6 = 6,66 \text{ K.-M.}$	Gelastete mechan. Arbeit:	$\frac{15,2}{1000} \times 150 \times 5 = 11,4 \text{ K.-M.}$	$\frac{14}{1000} \times 150 \times 5 = 10,5 \text{ K.-M.}$	$\frac{8,1}{1000} \times 150 \times 6 = 7,29 \text{ K.-M.}$

Tabelle II. Serie B.
Der Alkohol wird 15 Minuten vor der ersten Alkoholversuchsreihe genommen.

Normalversuche				Alkoholversuche			
Datum	Mittelwerthe der Hubhöhen in Millimetern in			Datum	Mittelwerthe der Hubhöhen in Millimetern in		
	Versuchsreihe I	Versuchsreihe II	Versuchsreihe III		Versuchsreihe I	Versuchsreihe II	Versuchsreihe III
1898.							
Juni 3.	19,83	19,05	11,76	Juni 1.	19,19	17,06	13,4
- 4.	17,62	16,21	11,06	- 2.	22,16	19,70	11,4
- 6.	20,27	18,46	12,59	- 7.	21,51	20,9	14,6
- 8.	19,32	19,70	12,32	- 10.	19,67	21,52	13,95
- 11.	19,00	19,65	13,79	- 14.	22,4	21,73	13,11
- 13.	18,82	18,66	11,41	- 16.	19,13	16,37	14,17
- 15.	19,16	17,2	11,6	- 18.	20,96	13,39	13,26
- 17.	19,7	18,88	12,36	- 20.	21,26	20,16	14,16
- 22.	19,81	18,9	11,06	- 23.	21,56	20,63	13,02
- 28.	20,00	17,53	12,04	- 29.	23,52	21,3	13,15
10 Hubhöhen zusammen:	193,53	184,44	120,35	10 Hubhöhen zusammen:	211,46	200,76	134,27
Mittelwerth von 10 Hubhöhen:	19,35	18,44	12,03	Mittelwerth von 10 Hubhöhen:	21,14	20,07	13,42
Geleistete meehan. Arbeit:	$19,35 \times 150 \times 5 = 14,512 \text{ K.-M.}$	$18,44 \times 150 \times 5 = 13,83 \text{ K.-M.}$	$12,03 \times 150 \times 6 = 10,827 \text{ K.-M.}$	Geleistete meehan. Arbeit:	$21,14 \times 150 \times 5 = 15,855 \text{ K.-M.}$	$20,07 \times 150 \times 5 = 15,052 \text{ K.-M.}$	$13,42 \times 150 \times 6 = 12,078 \text{ K.-M.}$

TABELLE III. Serie C.
Der Alkohol wird 30 Minuten vor der ersten Alkoholversuchsreihe genommen.

Datum	Normalversuche		Datum	Alkoholversuche	
	Mittelwerthe der Hubhöhen in Millimetern in Versuchsreihe I	Versuchsreihe II		Mittelwerthe der Hubhöhen in Millimetern in Versuchsreihe I	Versuchsreihe II
1895.					
Juni 30.	21,66	19,53	Juli 1.	21,16	16,27
Juli 2.	20,7	20,39	„ 4.	20,14	19,02
„ 5.	22,6	21,12	„ 7.	18,46	16,40
„ 8.	19,08	17,55	„ 9.	20,9	19,06
„ 13.	21,36	19,13	„ 12.	18,6	20,31
„ 15.	20,86	20,22	„ 14.	21,21	20,36
„ 18.	21,64	19,42	„ 16.	20,58	18,6
„ 20.	21,95	22,76	„ 19.	20,53	20,0
„ 22.	23,42	21,94	„ 25.	21,65	20,94
„ 26.	22,3	21,0	„ 27.	21,69	21,16
10 Hubhöhen zusammen:	215,57	203,06	10 Hubhöhen zusammen:	205,12	192,12
Mittelwerth von 10 Hubhöhen:	21,55	20,3	Mittelwerth von 10 Hubhöhen:	20,51	19,21
Geleistete mechan. Arbeit:	$\frac{21,55}{1000} \times 150 \times 5 = 16,162 \text{ K.-M.}$	$\frac{20,3}{1000} \times 150 \times 5 = 15,225 \text{ K.-M.}$	Geleistete mechan. Arbeit:	$\frac{20,51}{1000} \times 150 \times 5 = 15,382 \text{ K.-M.}$	$\frac{19,21}{1000} \times 150 \times 5 = 14,4 \text{ K.-M.}$
					$\frac{12,66}{1000} \times 150 \times 6 = 11,394 \text{ K.-M.}$

In Serie A betrug die geleistete mechanische Arbeit bei den

Normalversuchen: in Versuchsreihe I: 11,025 K.-M.; in Versuchsreihe II: 9,9 K.-M.; in Versuchsreihe III: 6,66 K.-M.					
Alkoholversuchen: "	I: 11,4	" ; "	"	II: 10,5	" " III: 7,29 "
also mehr in den Alkoholversuchen	I: 0,375	" ; "	"	II: 0,6	" " III: 0,63 "
oder in Procenten berechnet	" I: 3,4 Proc.	" ; "	"	II: 6,06 Proc.,	" " III: 9,45 Proc.

In Serie B betrug die geleistete mechanische Arbeit bei den

Normalversuchen: in Versuchsreihe I: 14,512 K.-M.; in Versuchsreihe II: 13,83 K.-M.; in Versuchsreihe III: 10,827 K.-M.					
Alkoholversuchen: "	I: 15,385	" ; "	"	II: 15,052	" ; "
also mehr in den Alkoholversuchen	I: 1,343	" ; "	"	II: 1,222	" ; "
oder in Procenten berechnet	" I: 8,47 Proc.	" ; "	"	II: 8,11 Proc.;	" " III: 10,35 Proc.

II. SCHEFFER

In Serie C endlich betrug die geleistete mechanische Arbeit bei den

Normalversuchen: in Versuchsreihe I: 16,162 K.-M.; in Versuchsreihe II: 15,225 K.-M.; in Versuchsreihe III: 12,24 K.-M.					
Alkoholversuchen: "	I: 15,382	" ; "	"	II: 14,4	" ; "
also weniger in den Alkoholvers.	I: 0,78	" ; "	"	II: 0,825	" ; "
oder in Procenten berechnet	" I: 4,77 Proc.	" ; "	"	II: 5,41 Proc.	" ; "
					III: 6,91 Proc.

Zählt man die 3 Versuchsreihen in jeder Serie zusammen, dann überwiegt die mechanische Arbeit der

Alkoholversuche in Serie A um 29,19 — 27,585 = 1,605 K.-M. oder 5,81 Proc.,
und in Serie B um 42,985 — 39,169 = 3,816 " " 8,7 " jene der Normalversuche,
während in Serie C diese letztere 43,627 — 41,176 = 2,451 " " 5,61 " mehr beträgt als die
mechanische Arbeit bei den Alkoholversuchen.

In den Serien A und B hat der Alkoholgenuss also eine Zunahme der Arbeitsleistung des frischen sowie des schon ermüdeten Muskels zur Folge gehabt, des letzteren sogar in höherem Maasse; während in Serie C die Arbeitsleistung deutlich herabgesetzt wurde. Bei mir hat also der Genuss einer mässigen Gabe Alkohol schon nach 5 Minuten eine Vermehrung meiner Arbeitsleistung verursacht, welche allmählich sich steigernd, bis zu einer halben Stunde andauert, der dann aber schnell eine Abnahme folgt. Wie diese Verhältnisse sich bei anderen Personen gestalten werden, ist nicht vorherzusagen; wahrscheinlich werden sich dabei viele individuelle Verschiedenheiten darthun. Allein die Meinung, dass die Zunahme der Arbeitsleistung nach Alkoholgenuss nur scheinbar sei, weil sie auf Betäubung des Ermüdungsgefühles beruhe, ist meines Erachtens mit den Ergebnissen der beschriebenen Versuche nicht vereinbar.

II. Experimentelle Untersuchungen.

Die Ergebnisse der oben beschriebenen ergographischen Versuche veranlassten uns, noch auf anderem Wege der uns hier interessirenden Frage näher zu treten. Es galt eine Methode zu finden, bei welcher ein Einfluss der Suggestion absolut sicher ausgeschlossen werden konnte, und welche uns ausserdem erlauben sollte, ein wenig tiefer das Wie und Warum der gefundenen Thatsache zu erforschen. Es lag nahe, vor allen Dingen das Thierexperiment heranzuziehen. Wenn es nämlich gelang, bei einem Thiere im analogen Sinne einen Einfluss des Alkohols auf die Muskelarbeit nachzuweisen, so würde nicht nur diese aller Subjectivität entzogene Bestätigung den Werth der beim Menschen gefundenen Resultate ausserordentlich erhöhen, sondern diese Weise des Experimentirens würde uns vielleicht gestatten, die Art der nachgewiesenen Wirkung näher zu analysiren. In dieser Absicht beschlossen wir, mit Fröschen anzufangen, und nöthigenfalls Versuche mit Warmblütern folgen zu lassen.

Die erste Fragestellung lautete also:

Ist bei Fröschen ein Einfluss des Alkohols auf die Muskelarbeit nachweisbar?

Wenn diese Frage bejahend beantwortet werden muss, so fragt es sich weiter:

- a. Uebt der Alkohol seine Wirkung aus auf das Nervensystem?
- b. auf die Muskelsubstanz? oder
- c. auf beide?

In den nachstehenden Zeilen will ich versuchen, eine Antwort auf diese Fragen zu finden.*)

Wie bei den vorausgegangenen ergographischen Versuchen bestand auch hier die Aufgabe, die maximale mechanische Arbeit zu messen, welche ein bestimmter Muskel des Frosches zu leisten imstande war, sowohl unter normalen Bedingungen, als nach Einverleibung eines gewissen Quantum Alkohols. Wie gross sollte nun die Alkoholgabe für einen Frosch genommen werden? Husemann¹³⁾ giebt an, dass Frösche, welchen man eine Alkoholdosis von weniger als $\frac{1}{7000}$ ihres Körpergewichts einverleibt, keine Spur einer Wirkung erkennen lassen, während sie sterben, wenn die Quantität Alkohol $\frac{1}{100}$ des Körpergewichts beträgt. Es wurde daher die Alkoholgabe auf ungefähr $\frac{1}{1000}$ des Froschgewichtes festgestellt; nachher wurden auch einige Experimente mit der doppelten Menge gemacht. Als Probemuskel schien mir der M. Gastrocnemius in jeder Hinsicht am meisten geeignet. Da nun aber der Muskel, welcher für den Normal-Versuch gedient hatte, nicht auch für den Alkoholversuch gebraucht werden konnte — wie aus der nachstehenden Beschreibung des Experiments deutlich zu ersehen ist — war ich gezwungen, den rechten und den linken Muskel mit einander zu vergleichen, also den einen Muskel vor, den andern nach der Einverleibung des Alkohols zu untersuchen. Allein es ist nicht zu erwarten, dass zwei hinsichtlich der Körperachse symmetrisch gelegene Muskeln eine völlig gleiche Arbeitsleistung zeigen werden, und Lombard Warren (l. c.) ist selbst der Meinung, dass gerade wie beim Menschen, die Muskeln der rechten Körperhälfte beim Frosche durchschnittlich etwas kräftiger seien, als die der linken. Obgleich ich diese Angabe nicht bestätigen kann, glaube ich etwaige, aus der Ungleichheit der gleichnamigen Muskeln entstandene Fehler dadurch eliminieren zu können, dass ich abwechselnd einmal den rechten und dann wieder

*) Die Versuchsanordnung, welche J. Novi (die graphische Darstellung der Muskelermüdung) im Centralblatt für Physiologie Bd. XI. Nr. 12 beschreibt und für pharmakologische Studien empfiehlt, schien mir, so vortrefflich sie auch in mancher Hinsicht sein mag, für unseren Zweck weniger angezeigt, weil sowohl die Dauer der Reize als die Reizintervalle dabei fortwährend in ihrer Grösse wechseln.

den linken *M. gastrocnemius* für den Normalversuch verwandte, und eine grössere Zahl Experimente anstellte, von denen nur die Mittelzahl in Rechnung gebracht wurde.

Die Einrichtung der Versuche war also die folgende: Ein Frosch wurde nach Vernichtung seines Grosshirns durch Nadelstich in das Foramen occipitale mit Stecknadeln an einem Brettchen aufgespannt; das als normal zu untersuchende Hinterbein in der Leistenbeuge mit einem seidenen Faden zur Vermeidung von Blutungen beim Blosslegen des *N. ischiadicus* an der Hinterfläche des Oberschenkels und des *M. gastrocnemius* fest umschnürt, dessen Anheftung am Sprunggelenk gelöst und mit einem Häkchen an dem mit kleinen Löchern versehenen Schreibhebel befestigt. Der frei präparierte *N. ischiadicus* wurde direct am Beckengürtel durchschnitten und der Stamm behutsam über ein Paar Häkchenelektroden aus amalgamirtem Zink gelegt. Die *Condylus femoris* nagelte ich mit einer Stecknadel unbeweglich an der Unterlage fest. Dann wurde das Brettchen vertical gestellt, der Schreibhebel mit einem Gewichte von 25 Gramm belastet und so gerichtet, dass seine Spitze die berusste Oberfläche der Trommel des Kymographion eben berührte. Als Reiz verwendete ich den Inductionsstrom eines Schlittenapparats, deren Neeff'sche Hammer herausgenommen und durch Einschaltung einer Stimmgabel mit einer Schwingungszahl von 15 pro Secunde, zur Erreichung einer grösseren Gleichmässigkeit in den Einzelreizen, ersetzt wurde. Was die Intensität des Stromes betrifft, so sind stets nur die schwächsten Ströme in Anwendung gekommen, welche eben noch maximale Contractionen des Muskels hervorzurufen imstande waren; der Rollenabstand blieb natürlich während eines Versuches unverändert. Der Rhythmus der Reize wurde so gewählt, dass jedesmal nach einer Secunde Reizung — in welcher der Muskel also 15 Einzelreize (Oeffnungsschläge) empfing — eine Ruhepause von 2 Secunden eingeschoben wurde. Die Unterbrechung des Stromes während dieser Ruhepausen wurde vollkommen zuverlässig in automatischer Weise durch den „Zeitschlüssel“ von Engelmann zu Stande gebracht.

Dieser kleine Apparat*) besteht aus zwei horizontalen Drahtrollen, welche bei Durchleitung eines Stromes ein Stäbchen von weichem Eisen anziehen. Dieses Stäbchen trägt seinerseits wieder einen Ansatz, der bei jeder Anziehung eine, um eine verticale Achse drehbare, horizontal gelegene metallene Scheibe mittels eines

*) Angefertigt vom Mechanicus Kagenaar.

mit 36 Zähnen versehenen Zahnrades in Bewegung versetzt. Der Strom passiert aber, bevor er den Apparat erreicht, erst eine astronomische Pendeluhr und wird von dieser in bekannter Weise mittels Quecksilbercontacts während einer Secunde geschlossen und während der darauf folgenden Secunde offen gehalten. Die horizontale Scheibe wird dadurch in einer Secunde um 10^0 fortbewegt, während sie in der folgenden Secunde unbeweglich stehen bleibt. Im Rande der Scheibe sind kleine Löcher angebracht, in welche man Stöpsel einschalten kann, deren Platinaspitzen die Unterfläche der Scheibe circa um einen halben Centimeter überragen und bei der Umdrehung der Scheibe der Reihe nach in ein dreieckiges Quecksilberreservoir eintauchen. Wenn man nun den Apparat in die Kette des Reizstromes einschaltet, so steht der eine der Drähte in Verbindung mit der Achse der Scheibe, der andre aber mit dem Quecksilberreservoir und der Reizstrom wird also nur dann geschlossen sein, wenn ein Platina-Spitzen mit dem Quecksilber in Contact ist. Es ist klar, dass man durch Anwendung einer grösseren oder geringeren Zahl von Stöpseln, und durch Annähern oder Entfernen des dreieckigen Quecksilberreservoirs mittels einer dazu dienenden Schraube die Zeitdauer der Reizung und der Ruheintervallen nach Belieben reguliren kann.

Nachdem alle Vorrichtungen in der beschriebenen Weise getroffen waren, konnte das Experiment beginnen. Das Kymographion wurde in Bewegung gesetzt und der Reizstrom sowie der Zeitschlüsselstrom geschlossen. Die nun folgenden rhythmischen Hebungen des Schreibhebels zeichneten sich neben einander auf der berussten Oberfläche der Trommel auf. Das Eintreten der Ermüdung gab sich durch das immer kleiner und kleiner Werden der Hebungen kund, die endlich gar nicht mehr stattfanden. Das normale Ergogramm des *M. gastrocnemius* war nun geschrieben; die Summe der Hubhöhen, multiplicirt mit dem aufgehobenen Gewichte gab uns das Maass der mechanischen Arbeit, welche der betreffende Muskel zu liefern im stande war.

Es braucht kaum erwähnt zu werden, dass hier von der Messung der wahren Grösse der Arbeitsleistung gänzlich abgesehen ist. Die gezeichneten Hubhöhen sind durch die Länge des Schreibhebels ungefähr neunmal vergrössert, und überdies sind sie auch nicht gerade Linien, sondern Theile eines Kreises, welcher mit der Länge des Schreibhebels als Radius von dessen Spitze geschrieben wird. Für die Berechnung der wahren Hubhöhen sollte man also die Sinus der Winkel verwenden, welche jedes Mal von der Ruhelage

und vom höchsten Stande des Schreibhebels gebildet werden. Unsere Absicht war eine ganz andere: wir wünschten nur die Leistung eines Muskels mit der des gleichnamigen Muskels der contralateralen Körperhälfte zu vergleichen, und deshalb konnten diese zeitraubenden Berechnungen ohne Gefahr unterlassen werden, wenn nur sorgfältig darauf geachtet wurde, dass der Schreibhebel immer genau die gleiche Länge hatte, wie ja auch alle anderen Bedingungen mit Ausnahme der Einverleibung des Alkohols, in den Experimenten stets völlig gleich genommen werden mussten.'

Nun spritzte ich dem Thiere mit einer Pravazspritze, welche mit einem dünnen elastischen Ansatzrohre von circa 4 Centimeter Länge armirt war, die vorher bestimmte Alkoholgabe, mit einem 15 Mal grösseren Quantum Wasser verdünnt, per os in den Magen und liess es dann einige Zeit ruhig liegen. Die ersten Experimente wurden in der Winterzeit angestellt, wenn die Resorption im Magen-Darmkanal der Frösche äusserst träge verläuft, und da war es zu erwarten, dass die Wirkung des Alkohols, wenn sie überhaupt bestand, sich erst nach relativ längerer Zeit nachweisen liesse.

Nach Ablauf von dreiviertel Stunden schritt ich zur Myographie des *M. gastrocnemius* der contralateralen Körperseite; das von diesem erhaltene Ergogramm wurde gerade über das schon dastehende Normalergogramm geschrieben um etwaige gröbere Differenzen sofort in das Auge fallen zu lassen.

In einigen Experimenten wurde der Muskel in den Ruhepausen unterstützt, (wie in der Methode der Ueberlastung.) Da es bisweilen einige Schwierigkeiten an sich hat, diese Unterstützung so zu reguliren, dass die Anfangsspannung der beiden Muskeln genau gleich gross ist, zog ich es im allgemeinen vor, die Unterstützung wegzulassen. Die Ergogramme bekommen dadurch eine sehr eigenenthümliche Form (siehe Fig. 1, Fig. 4, Fig. 9 und Fig. 12), welche sich dadurch kennzeichnet, dass die Linie, die man sich durch die Fusspunkte der Hebungen gezogen denken kann sich bogenförmig von der Abscisse abhebt. Dieses kommt offenbar dadurch zu Stande, dass das Eintreten der Ermüdung eine Hemmung der Contractionsfähigkeit und namentlich eine Verlängerung der Erschlaffungsphase verursacht. Der Schreibstift braucht jetzt zu seiner sinkenden Bewegung nicht nur die ganze Ruhepause von 2 Secunden, sondern viel längere Zeit, er ist also noch nicht in seine niedrigste Lage gelangt, wenn schon ein neuer Reiz den Muskel wieder zur Contraction zwingt.



Fig. 1 A.

Fig. 1 B.

A. M. gastrocn. dexter. Normalcurve.
 B. M. gastrocn. sinister. $\frac{3}{4}$ Stunde nach Alkoholeinführung.
 B = 47825 Gr.-Mm.

Fig. 1 - 6 indirekte Reizung mit dem Inductionsstrom.

Nachdem unter den beschriebenen Bedingungen eine genügende Anzahl Experimente angestellt worden war, versuchte ich weiter, wie sich das Verhältniss zwischen Normal- und Alkoholcurve gestalten würde, wenn ich die letztere 1, 2, 4, 5 und 6 Stunden nach Einführung

des Alkohols aufschreiben liess. Während der Ruhezeit hielt ich den Frosch in einem feuchten Behälter und bedeckte ihn mit angefeuchtetem Fliesspapier. Das Resultat der Berechnung der geleisteten mechanischen Arbeit in den Normal- und in den Alkohol-Versuchen giebt die Tabelle IV.

TABELLE IV.

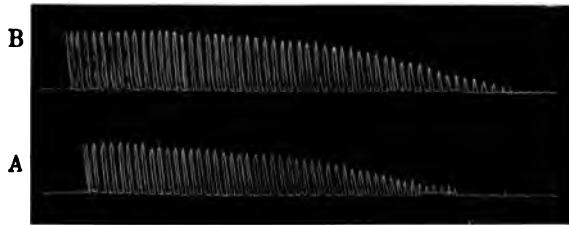
Reizung der Nervi ischiadici von *Rana esculenta* mit dem Inductionsstrom. Belastung des M. gastrocnem. mit 25 g Alkoholgabe $\frac{1}{1000}$ des Körpergewichtes. Reizdauer 1 Secunde mit 15 Einzelreizen. Reizintervall 2 Sekunden. Jahreszeit: Winter (November und December 1898).

Nr.	Normale Arbeitsleistung in Gramm-Millimetern (nicht reducirt ¹⁾)	Arbeitsleistung nach Alkoholeinführung in Gramm-Millimetern (nicht reducirt)	Zeit der Untersuchung nach der Alkoholeinführung	Differenzen in Gramm-Millimetern (nicht reducirt)	Differenzen in Procentzahlen
1	51587,5	64462,5	$\frac{3}{4}$ Stunde	+ 12875	+ 24,9 %
2	42085	47825	" "	+ 5740	+ 13,6 =
3	46837,5	50500	" "	+ 3662,5	+ 7,8 =
4	48912,5	60137,5	" "	+ 11225	+ 22,9 =
5	36787,5	37287,5	" "	+ 500	+ 1,3 =
6	24637,5	32200	" "	+ 7563,6	+ 30,7 =
7	12112,5	19987,5	" "	+ 7875	+ 65, =
8	41312,5	53500	" "	+ 12187,5	+ 29,5 =
9	17075	23875	1 "	+ 6800	+ 39, =
10	10275	17975	1 "	+ 7700	+ 74,9 =
11	28112,5	31825	2 "	+ 3712,5	+ 13,2 =
12	28112,5	37862,5	2 "	+ 9712,5	+ 34,6 =
13	40050	45925	4 "	+ 5875	+ 14,6 =
14	19510	31972,5	4 "	+ 12462,5	+ 63,3 =
15	35355	21917,5	5 "	— 13437,5	— 38 =
16	48150	29675	6 "	— 18475	— 38,3 =
17	60950	23475	6 "	— 37475	— 61,4 =

Dieses Ergebniss lässt keinen Zweifel übrig, dass die erste von uns gestellte Frage: „ist bei Fröschen ein Einfluss auf die Muskelarbeit nachweisbar?“ in positivem Sinne beantwortet werden muss. Dieser Einfluss äussert sich darin, dass von $\frac{3}{4}$ Stunden ab bis vier Stunden nach Einverleibung des Alkohols, die Arbeitsleistung ohne Ausnahme vermehrt, nach 5 bis 6 Stunden aber schnell beträchtlich gesunken ist.

1) Siehe das auf Seite 40 Gesagte über die Berechnung der geleisteten mechanischen Arbeit.

Fig. 2.

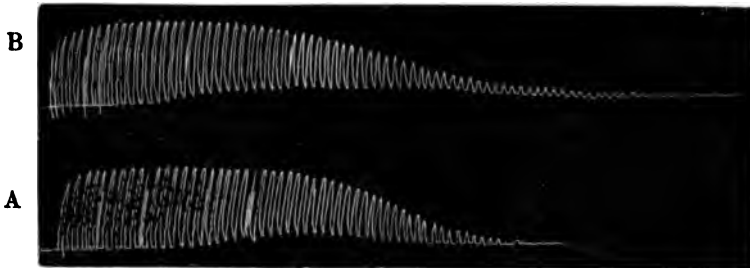


A Normalcurve = 17075 Gr.-Mm.

B 1 Stunde nach Alkoholeinführung = 23975 Gr.-Mm.

B-A = 6800 Gr.-Mm.

Fig. 3.

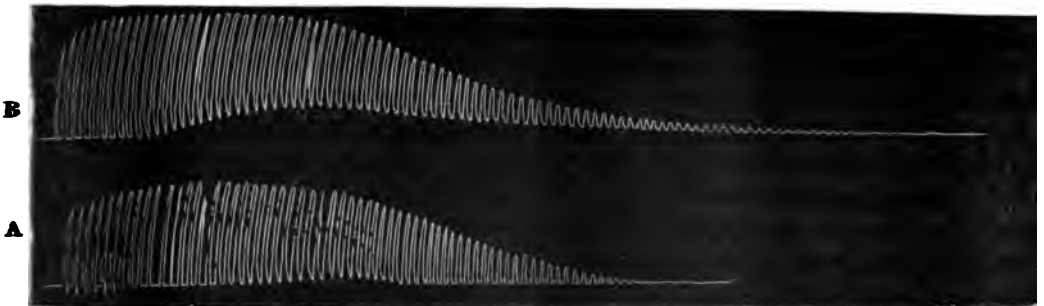


A Normalcurve = 28112,5 Gr.-Mm.

B 2 Stunden nach Alkoholeinführung = 31825 Gr.-Mm.

B-A = 3712,5 Gr.-Mm.

Fig. 4.

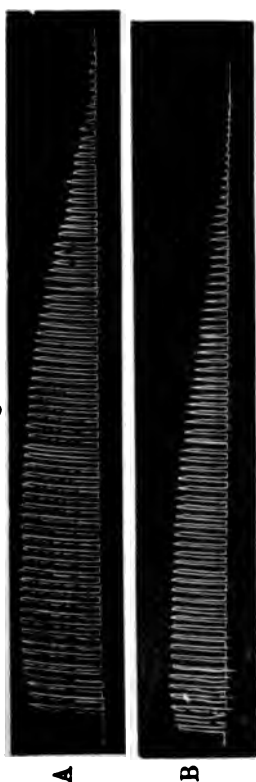


A Normalcurve = 40050 Gr.-Mm.

B Alkoholcurve. 4 Stunden nach Alkoholeinführung = 45925 Gr.-Mm.

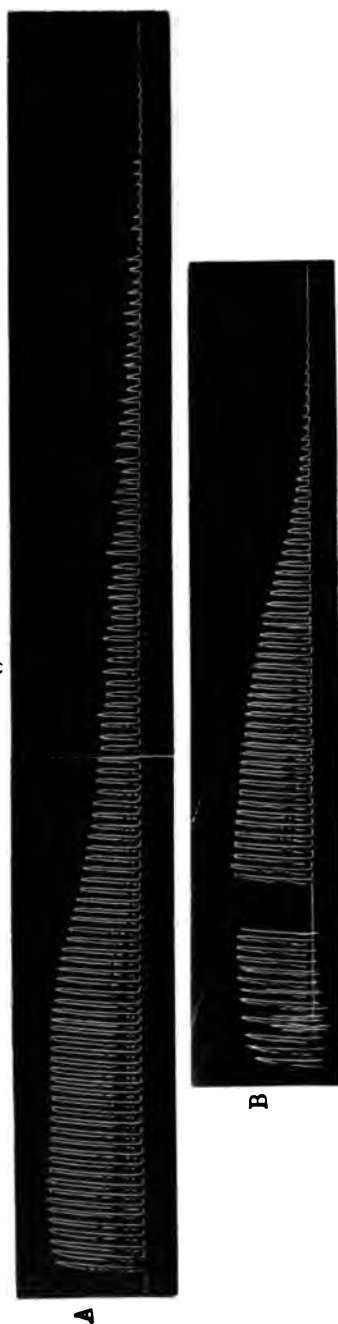
B-A = 4875 Gr.-Mm.

Fig. 5.



A Normalcurve = 35355 Gr.-Mm.
 B Alkoholkurve 5 Stunden nach Alkoholeinführung = 21917,5.
 A-B = 13437,5 Gr.-Mm.

Fig. 6.



A Normalcurve = 48550 Gr.-Mm.
 B Alkoholkurve 6 Stunden nach Alkoholeinführung = 29675 Gr.-Mm.
 A-B = 18475 Gr.-Mm.

Fig. 7A. (14. Juni 1889.)



Fig 7B.



A Normalcurve = 26062,5 Gr.-Mm.

B Alkoholcurve $\frac{1}{4}$ Stunde nach Alkoholeinführung = 24912,5 Gr.-Mm.

A—B = 1150 Gr.-Mm.

Fig. 7, 8, 10 und 11 directe Reizung mit dem galvanischen Strome in abwechselnd auf- und absteigender Richtung.

Nehmen wir den Mittelwerth der 10 ersten Versuche, so sehen wir, dass die Normalarbeit 33 162,25 Gr.-Mm., die Alkoholarbeit 40 775, und also die mittlere Differenz 7612,85 Gr.-Mm. oder + 22,9 Proc. beträgt. In den vier folgenden Versuchen giebt der Alkoholgenuss einen Gewinn von 27,4 Proc., in den 3 letzten Versuchen aber einen Verlust von 48 Proc., an geleisteter mechanischer Arbeit. Ich will hierzu aber gleich bemerken, dass ich diesen Ziffern als solchen nicht den geringsten Werth beimesse, weil die Zahl der Experimente dazu noch zu klein und die individuellen Unterschiede unter den Fröschen offenbar sehr gross sind*). Das Ziel war aber auch nicht zu untersuchen, in welchem Maasse der periphere motorische Apparat des Frosches vom Alkohol beeinflusst wird; die Hauptsache war die Constatirung der Thatsache, dass jener Einfluss wirklich besteht, und das ist m. E. unzweideutig gelungen.

Im Jahre 1896 publicirte der englische Physiologe A. D. Waller¹⁴⁾ seine Untersuchungen über den Einfluss verschiedener Agentien auf die elektrische Erregbarkeit isolirter Nerven. Er führte einen isolirten motorischen Nervenstamm, dessen peripherisches Ende mit dem ausgeschnittenen Muskel verbunden blieb, durch ein Glasrohr, welches er mit verschiedenen dampfförmigen Stoffen (z. B. mit Aether, Chloroform, Alkoholdampf in 10procentiger Verdünnung) füllte. Vor und nachdem der Nerv während beliebiger Zeit der Wirkung

*) Ein schönes Beispiel des verschiedenen Verhaltens zweier Frösche trotz einer relativ gleich grossen Alkoholgabe sehen wir in den Versuchen 11 und 12 (Tabelle IV). Beide Frösche leisteten zufällig genau die gleiche Normalarbeit; die Alkoholarbeit des Nr. 12 war aber um nicht weniger als 21,4 Proc. grösser als die des Nr. 11, obgleich die Zeit der Einwirkung die gleiche war.

dieser Dämpfe ausgesetzt war, bestimmte er mit den in dem Rohre angebrachten Elektroden das Leitungsvermögen und die Erregbarkeit des Nerven; was nun den Einfluss des 10 procentigen Alkoholdampfes betrifft, so fand er, dass die Erregbarkeit anfangs deutlich zunahm, bei längerem Verweilen des Nerven im Dampfe aber ebenso so deutlich sich verminderte.*) Die Analogie dieses Befundes mit den Ergebnissen meiner Versuche ist auffallend, und es fragte sich, ob nicht die Zunahme und darauffolgende Abnahme der Arbeitsleistung, zum Theile oder ganz, durch erhöhte resp. verringerte Erregbarkeit des peripheren motorischen Nervenstammes erklärt werden musste. Die nächste Aufgabe bestand also darin, nachzuforschen, wie sich die Wirkung des Alkohols auf die Leistungsfähigkeit des Muskels gestalten würde, wenn der periphere motorische Nerv eliminirt war.

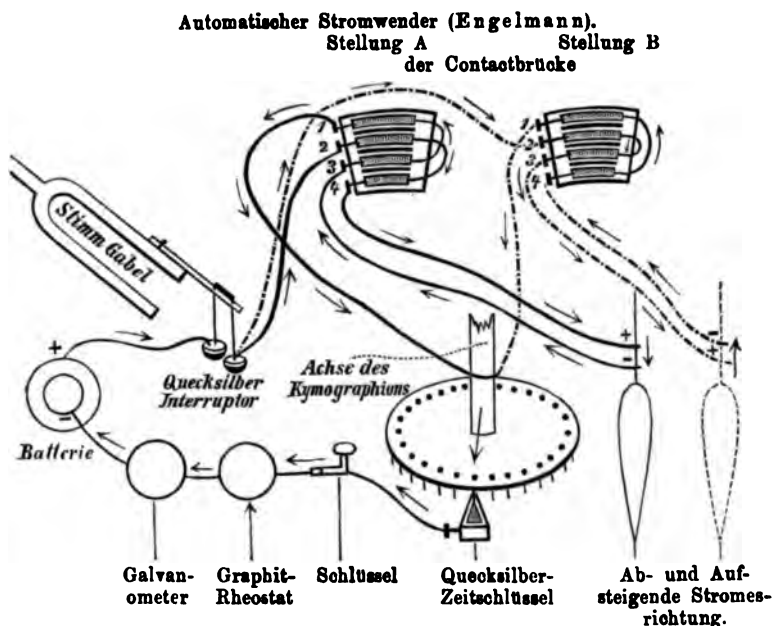
Wir besitzen bekanntlich im Curare ein Mittel, welches uns gestattet, das Nervensystem, und zwar in erster Linie die Endigungen der motorischen Nerven innerhalb der Muskeln functionsunfähig zu machen; der Zeitpunkt der dadurch bedingten Lähmung tritt angeblich schon sehr bald nach der subcutanen Einspritzung des Giftes ein. Immerhin dürfte es rathsam erscheinen, sich stets durch elektrische Reizung des motorischen Nervenstammes mit dem Inductionsstrom davon zu überzeugen, dass wirklich die Nervenendigungen schon gelähmt sind, bevor man den Muskel direct zu reizen anfängt.

Für die nun folgenden Experimente war es nothwendig, einige Abänderungen in den Versuchsapparaten anzubringen. Erstens wurde der Inductionsstrom durch den für den Muskel als Reiz mehr adäquaten galvanischen Strom ersetzt, welcher aber ebenso durch Einschaltung der Stimmgabel 15 mal pro Secunde geöffnet und wieder geschlossen wurde. Zur Messung und Regulirung des Stromes wurde ein Galvanometer und ein Rheostat in die Kette aufgenommen, während zur Vermeidung einer Anhäufung von Elektrolyten an den Elektroden eine Vorrichtung getroffen wurde, durch welche die Richtung des Stromes nach jeder Reihe von 15 Einzelreizen gewendet werden sollte. Dazu war in vorzüglicher Weise der automatische Stromwender von Engelmann (zusammen mit dem „rhythmischen Polyrheotom“ abgebildet und beschrieben in den „Onderzoekingen

*) Auch Gad und seine Schüler Sawyer und Piotrowsky fanden gelegentlich ihrer Untersuchungen über Leistungsfähigkeit und Reizbarkeit des Nerven (Archiv für Physiologie 1888 und 1889) ein ähnliches Verhalten des Nerven Alkoholdämpfen gegenüber, und erst kürzlich wurde dieselbe Erscheinung noch von B. Werigo (Pflüger's Archiv Bd. LXXVI. 11. und 12 Heft) vollkommen bestätigt.

gedaan in het Physiologische Laboratorium te Utrecht im Jahre 1893“) geeignet. Die dazugehörige Rheotomscheibe gestattet auch die Reizdauer zu reguliren, und somit konnte der in den ersterwähnten Experimenten benutzte „Zeitschlüssel“ weggelassen.

Besser als eine langweilige Beschreibung wird nachstehende schematische Zeichnung eine bequeme Uebersicht über die Versuchsanordnung gestatten, und ausserdem die Mechanik der Stromwendung veranschaulichen.



Es bleibt zuletzt noch zu erwähnen übrig, dass nach verschiedenen unbefriedigenden Versuchen mit den gewöhnlichen unpolarisirebaren Thonelektroden Du Bois Reymond's — bei welchen bei jeder Contraction des Muskels die Thonspitzen von ihrer Stelle verschoben und somit der Contact mit dem Muskel öfters aufgehoben wurde — als untere Elektrode ein dünner, an seinen Enden hakenförmig gekrümmter Platindraht gewählt wurde, welcher, an der Uebergangsstelle des Muskels in die Achillessehne eingehakt, zu gleicher Zeit den Muskel am Schreibhebel befestigte. Die obere Elektrode war eine ca. 1 cm breite und 2 cm lange, mit angefeuchtetem Sämschleder überzogene Zinkplatte, die mit einer Spiralfeder von Kupferdraht dem Rücken des Thieres angedrückt wurde. Die übrigen Versuchsbedingungen waren völlig gleich denjenigen, welche bei den Experimenten mit indirecter Reizung beschrieben sind.

Die bei dieser Versuchsanordnung aufgenommenen Ergogramme zeigen alle eine sehr eigenthümliche Erscheinung, welche dadurch bedingt wird, dass die Hubhöhen bei den Reizungen mit „aufsteigenden“ Strömen höher sind als jene, welche bei „absteigender“ Stromesrichtung zustande kommen. Man gewinnt dadurch den Eindruck, als ob zwei verschiedene Ergogramme von ungleicher Höhe durcheinander geschrieben sind (siehe Fig. 7, 8, 10 und 11 *).

Wenn ich nun ohne weiteres dazu übergehe, die Resultate dieser Versuchsreihe mitzuthellen, so bitte ich nachstehende Tabelle V mit der Tabelle IV zu vergleichen.

TABELLE V.

Directe Reizung der Mm. gastrocnem. bei curarisirten Fröschen (*Rana esculenta*) mit dem 15 mal pro Secunde unterbrochenen constanten Strome — Reizdauer 1 Secunde — Intervall 2 Secunden. Stromesrichtung abwechselnd auf- und absteigend. Jahreszeit: Frühling 1899.

Alkoholgabe	Belastung	Normale Arbeitsleistung in Gramm-Millimetern (nicht reducirt)	Arbeitsleistung nach Alkoholeinführung in Gramm-Millimetern (nicht reducirt)	Zeit der Untersuchung nach der Alkoholeinführung	Differenzen in Gramm-Millimetern (nicht reducirt)	Differenzen in Procentzahlen
$\frac{1}{1000}$	25 g	26062,5	24912,5	$\frac{1}{4}$ Stunde	— 1150	— 4,4 %
$\frac{1}{1000}$	25 "	60625	61762,5	$\frac{1}{4}$ "	+ 1137,5	+ 1,8 "
$\frac{1}{1000}$	25 "	98900	98775	$\frac{1}{2}$ "	— 125	— 0,1 "
$\frac{1}{1000}$	25 "	38600	31687,5	$\frac{1}{2}$ "	— 6912,5	— 17,8 "
$\frac{1}{1000}$	50 "	135400	138225	1 "	+ 2825	+ 2,08 "
$\frac{1}{500}$	50 "	156250	159200	1 "	+ 2950	+ 1,8 "
$\frac{1}{500}$	50 "	96725	99650	$1\frac{1}{4}$ "	+ 2925	+ 2,9 "
$\frac{1}{500}$	50 "	160950	159525	$1\frac{1}{2}$ "	— 1425	— 0,8 "
$\frac{1}{500}$	50 "	157775	162275	$1\frac{1}{2}$ "	+ 4500	+ 2,8 "
$\frac{1}{500}$	50 "	100850	101775	$1\frac{1}{2}$ "	+ 925	+ 0,9 "

Bemerkung. Die Belastung und die Alkoholgabe wurden in den letzten Versuchen verdoppelt, um eventuell existirende Differenzen sich schärfer accentuiren zu lassen. — Was die Zeit der Untersuchung nach der Alkoholeinführung betrifft, so sei hier hervorgehoben, dass diese Experimente im Frühling angestellt wurden, und in dieser Hinsicht nicht mit den Winterversuchen der Tabelle IV verglichen werden dürfen. Controlversuche mit indirecter Reizung an nicht

*) Die Ursache dieser Erscheinung muss wahrscheinlich in physischen Verhältnissen gesucht werden. Siehe Weiteres hierüber im Sitzungsberichte der Biolog. Section des Genootschap tot Bevordering van Natuur-Genees en Heelkunde te Amsterdam, Sitzung vom 4. November 1899, und in den „Onderzoekingen“ des Utrecht'schen physiologischen Laboratoriums, Jahrgang 1899, 5^e Reeks I. 2^e Afl.

Fig. 8. (13. Juni 1899.)



A Normaleurve = 93900 Gr.-Mm.
 B Alkoholeurve $\frac{1}{2}$ Stunde nach Alkoholeinführung = 98775 Gr.-Mm.
 A-B = 125 Gr.-Mm.

Fig. 9 A.



Fig. 9 B.



Indirecte Reizung. Kein Curare.
 A Normaleurve = 46100 Gr.-Mm.
 B Alkoholeurve $\frac{1}{4}$ Stunde nach Alkoholeinführung = 54912,5 Gr.-Mm.
 B-A = 8712,5 Gr.-Mm.

curarisirten Thieren in dieser Jahreszeit (Tabelle VI) lehrten, dass jetzt schon nach $\frac{1}{4}$ Stunde eine ansehnliche Vermehrung der Arbeitsleistung constatirt werden konnte, welche aber nun nicht, wie im Winter, 4 Stunden anhielt, sondern schon nach einer Stunde einem Abfalle Platz machte (siehe Fig. 9 und Fig. 12).

TABELLE VI.

Controlversuche.

Indirecte Reizung. Alle Bedingungen wie in Tabelle IV. Jahreszeit: Frühling 1899.

Alkoholgabe	Belastung	Normale Arbeitsleistung in Gramm-Millimetern (nicht reducirt)	Arbeitsleistung nach Alkoholeinführung in Gramm-Millimetern (nicht reducirt)	Zeit der Untersuchung nach der Alkoholeinführung	Differenzen in Gramm-Millimetern (nicht reducirt)	Differenzen in Procentzahlen
$\frac{1}{1000}$	25 g	13075	20162,5	$\frac{1}{4}$ Stunde	+ 7087,5	+ 54,2 %
$\frac{1}{1000}$	25 "	46100	54812,5	$\frac{1}{4}$ "	+ 8712,5	+ 18,9 "
$\frac{1}{1000}$	25 "	39887,5	44225	$\frac{1}{2}$ "	+ 4337,5	+ 10,1 "
$\frac{1}{1000}$	25 "	41837,5	35587,5	1 "	— 6250	— 14,9 "
$\frac{1}{1000}$	25 "	41962,5	34325	1 "	— 7637,5	— 18,2 "
$\frac{1}{1000}$	25 "	51875	50725	2 "	— 1150	— 2,2 "

Was lehrt uns nun eine Vergleichung der Tabellen IV und V? Vor allen Dingen sehen wir, dass hier keine Spur von einer Regelmässigkeit in der Qualität der Differenzen vorhanden ist, was in Tabelle IV (und ebenso in Tabelle VI) geradezu auffällt; positive und negative Resultate wechseln mit einander regellos ab. Wenn nach den Controlversuchen mit indirecter Reizung (Tabelle VI) schon eine deutliche Zunahme der Arbeitsleistung erwartet werden konnte (nach $\frac{1}{4}$ und $\frac{1}{2}$ Stunde), sehen wir in Tabelle V in 3 Fällen einen Abfall, in einem Falle dagegen eine geringe Vermehrung; und nach 1 Stunde und später, wenn die Controlversuche schon den Eintritt des depressiven Stadiums aufweisen, sehen wir in Tabelle V in 6 Versuchen fünfmal eine Zunahme von 0,9 bis 2,9 Proc. und einmal eine Abnahme um 0,8 Proc. Mit Ausnahme von Versuch Nr. 4 — für dessen abnorm grosse Differenz ich keine Erklärung finden konnte — fällt uns ferner die ausserordentliche Kleinheit der Differenzen in den Procentzahlen, im Vergleich mit denen in Tabelle IV auf. Wenn wir nun ausserdem noch in Betracht ziehen, was auf Seite 38 in Bezug auf die nicht zu erwartende völlige Gleichheit der Arbeitsleistung zweier symmetrischer Muskeln gesagt worden ist, so kommen wir zu dem Schlusse, dass die bei directer Reizung gefundenen kleinen Differenzen nur als physiologische aufzufassen sind, und

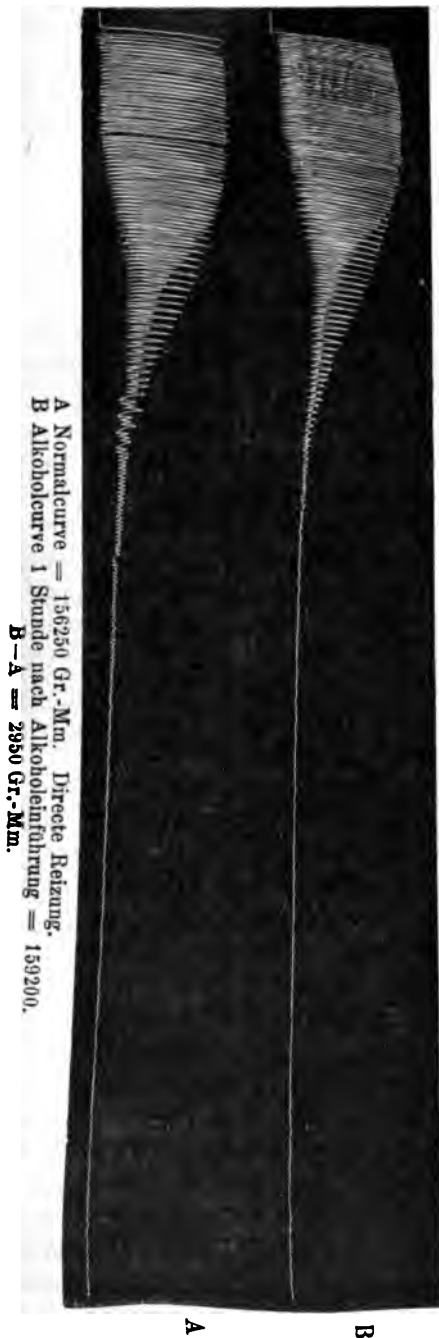


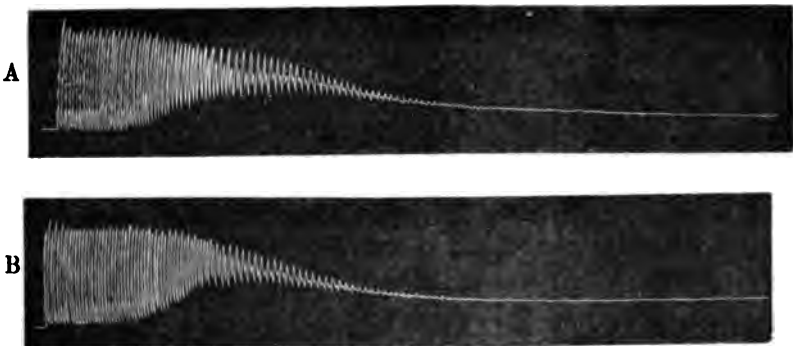
Fig. 10.

dass wenigstens von einem unzweideutigen Einflusse des Alkohols auf die Muskelarbeit curarisirter Thiere nicht die Rede sein kann.

Erst nach Abschluss meiner Untersuchungen ist mir eine sehr bedeutungsvolle Arbeit aus dem Laboratorium für experimentelle Pharmakologie zu Strassburg bekannt geworden, welche von Prof. Kobert, damals Assistent am physiologischen Institute daselbst, im XV. Bande dieses Archives (1882) unter dem Titel „Ueber den Einfluss verschiedener pharmakologischer Agentien auf die Muskelsubstanz“ publicirt ist. Zu den zahlreichen in dieser Hinsicht von ihm untersuchten Arzneimitteln gehört auch der Alkohol. Der Autor deducirt aus seinen Versuchen, dass grosse Alkoholdosen die Muskelleistung allerdings vorübergehend stark herabsetzen; was kleine und mittelgrosse Dosen betrifft, so „kann man aus dem Angeführten zum mindesten schliessen, dass der Alkohol die Muskelthätigkeit nicht beeinträchtigt.“ Man sieht also, dass meine Resultate mit denen von Prof. Kobert nicht in Widerspruch stehen, sondern sie vielmehr ergänzen. Beim Durchlesen der Vorbemerkungen zu den

Versuchen von Herrn Kobert fand ich zu meiner Freude manches, was auch mir bei meinen Experimenten aufgefallen war. So findet z. B. Herr Kobert, dass eine völlige Uebereinstimmung in der Leistung beider Gastrocnemii nur dann vorhanden sein kann, „wenn die Muskeln gleichzeitig präparirt werden, gleichzeitig ihre Curve aufschreiben und von ein und demselben Strome gereizt werden“, Bedingungen, welche für die hier in Frage kommenden Versuche unmöglich zu erfüllen sind, so dass bei jedem Versuche ein Controlfrosch zu Hilfe genommen werden musste. Wie oben angegeben ist, habe ich gemeint, diesem Uebelstand dadurch abhelfen zu können, dass ich nur den Mittelwerth einer grösseren Anzahl von Versuchen in Rechnung brachte, in welchen abwechselnd das eine Mal der linke, das andere Mal der rechte M. gastrocn. für den Normalversuch herangezogen wurde; ich bin auch jetzt noch überzeugt, dass eine solche Methode die Gefahr der aus diesem Grunde entstandenen Fehler auf ein Minimum reducirt.

Fig. 11.



A Normalcurve = 100550 Grm.-Mm. Directe Reizung.

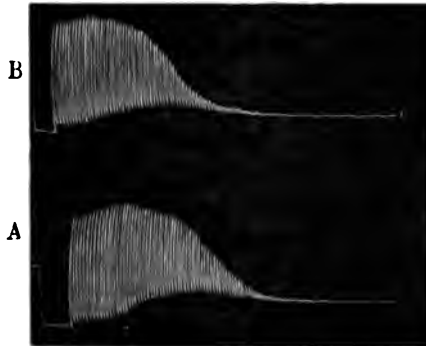
B Alkoholcurve 1½ Stunde nach Alkoholeinführung = 101775 Gr.-Mm.

A—B = 925 Gr.-Mm.

Ferner giebt Herr Kobert einige äussere Umstände an, welche von Einfluss auf die Muskelarbeit der Frösche sein können; er nennt als solche u. a. die Temperatur der Umgebung, den Zustand der Thiere unmittelbar vor dem Versuche, ob in Ruhe oder in Bewegung, die Belichtung, die Zeit, welche vergeht, nachdem man den Schenkel des zu untersuchenden Thieres amputirt (respective in meinen Experimenten unterbunden) hat, bis zu dem Momente, wo die Reizung beginnt, die Beschaffenheit des Wassers in dem Froschbehälter, die Grösse des Blutverlustes, das Gewicht, das Geschlecht, die Species,

den Gesundheitszustand, die Zeit der Gefangenschaft und die Aufbewahrung der Thiere. In sofern ich die Umstände in meinem Aufsatze noch nicht erwähnt habe, kommt es mir angezeigt vor, diese Lücke hier noch nachträglich auszufüllen.

Fig. 12.



Indirecte Reizung. Kein Curare.

A Normalcurve = 41837,5 Gr.-Mm.

B Alkoholcurve 1 Stunde nach Alkoholeinführung = 35587,5 Gr.-Mm.

A—B = 6250 Gr.-Mm.

Obgleich meine Versuche, wie die des Herrn Kobert, im Winter stattfanden, so waren die Schwankungen in der Temperatur der Umgebung doch nur unbedeutend. Ich arbeitete nämlich in einem von zwei Porzellanöfen erwärmten Zimmer, immer in den Nachmittagsstunden, von 2 bis 5 Uhr; nur in den Experimenten, welche 4, 5 und 6 Stunden dauerten, wurde die zweite Curve in den Abendstunden geschrieben. Die Zimmertemperatur betrug im Mittel 15°C , und schwankte während der Versuchsdauer nicht mehr als um 1 oder 2 Grad. Die Thiere wurden in einem gläsernen Behälter in einer ziemlich dunklen Ecke am Boden des Versuchszimmers aufbewahrt; auf das Vorhandensein eines genügenden Quantum regelmäßig gewechselten Wassers wurde sorgfältig geachtet. Sobald der Versuch beginnen sollte, wurde ein Frosch aus dem Behälter genommen, und sogleich sein Gehirn durch Nadelstich in das Foramen occip. vernichtet, der Blutverlust bei dieser kleinen Operation wurde durch sanftes Andrücken eines Wattebauschs verhindert. Die Zeit, welche nach der Ligatur des Schenkels bis zu dem Momente, wo das Thier zum Versuche fertig war, verstrich, wurde beim Alkoholversuch so viel wie möglich ebenso gross bemessen, wie beim Normalversuch. — Was das Geschlecht, die Species und das Gewicht der Versuchsthiere betrifft, so arbeitete ich ausschliesslich mit männ-

lichen Esculenten von einem Durchschnittsgewichte von 40—60 g. Nur muntere Thiere von der gleichen Einfangszeit wurden verwendet.

Noch möchte ich hervorheben, dass auch Prof. Kobert es vorzieht, den Schreibhebel in den Ruhepausen nicht zu unterstützen, „weil das Anbringen der Stütze genau an dem Ruhepunkte des Hebels oft schwierig ist, und dadurch leicht beträchtliche Fehler entstehen“. Endlich bleibt mir noch eins zur Besprechung übrig, die Angabe Prof. Kobert's, dass die Injection einer 0,6 procentigen Kochsalzlösung, oder von gewöhnlichem Wasser schon genügt, eine Steigerung der Muskelthätigkeit hervorzurufen, welche aber nach 30 Minuten nicht mehr von sichtbarem Einflusse ist. Da ich bei meinen Winterfröschen mindestens $\frac{3}{4}$ Stunde nach der Injection bis zum Beginn des Experiments wartete, so kann die Menge des Lösungsmittels in ca. 1 g Leitungswasser, keinen Einfluss auf die constatirte Steigerung der Arbeitsleistung ausgeübt haben.

Zum Schlusse glaube ich das Ergebniss dieser Studien zusammenfassen zu können in den folgenden Resultaten:

1. Bei willkürlicher Muskelarbeit wird der Genuss von mässigen Gaben Alkohol zuerst eine Vermehrung und nachher eine Abnahme der normalen Arbeitsleistung zu Folge haben. (Ergographische Versuche.)

2. Diese Zunahme mit nachfolgender Verringerung der Arbeitsleistung kann ungezwungen erklärt werden durch eine Erhöhung, gefolgt von einer Erniedrigung der Erregbarkeit des Nervensystems. Für den peripheren motorischen Nervenapparat (Nervenstamm- und Endigungen im Muskel) ist eine Erhöhung mit nachfolgender Erniedrigung der Erregbarkeit nach Alkoholeinwirkung durch die Untersuchungen von Waller, Gad und Werigo zweifellos festgestellt. Die Resultate meiner Versuche mit indirecter Reizung (Tabelle IV) sind vollkommen damit im Einklange.

Obgleich die vorliegenden Untersuchungen keinen Aufschluss gestatten über die Art der Beeinflussung der mehr central gelegenen Theile der motorischen Neuronen, so liegt kein Grund vor, an einem Einflusse im gleichen Sinne zu zweifeln. Indessen behalte ich mir vor, diese Frage später einer näheren Prüfung zu unterwerfen.

3. Nach Eliminirung des peripheren motorischen Nervenapparates durch Curare ist ein Einfluss des Alkohols auf die Muskelarbeit nicht nachweisbar (Tabelle V). Der Alkohol wirkt also nicht dynamogen für den Muskelapparat.

4. Der Alkohol ist ein wahres Exoitans für das periphere motorische Nervensystem, dessen Erregbarkeit durch ihn für kurze Zeit

erhöht wird; dieser Erhöhung folgt aber immer eine reactive Erniedrigung.

Allgemeine Bemerkungen.

Die Figuren sind auf $\frac{1}{3}$ der wahren Grösse reproducirt.

Die Spitze des Schreibhebels war 183 mm, der Anheftungspunkt des Muskels und des Gewichts 19 mm vom Drehpunkte entfernt.

Die Figuren 1—6 stammen von Versuchen, welche im Winter angestellt wurden, die Figuren 7—12 wurden im Frühling geschrieben; bei den ersteren betrug die Umdrehungsgeschwindigkeit der Kymographiontrommel 77 mm, bei den letzteren 44 mm in der Minute.

Litteratur.

1. Bunge, Lehrbuch der physiol. und pathol. Chemie.
2. Kraepelin, Ueber die Beeinflussung einfacher psychischer Vorgänge durch einige Arzneimittel. 1892.
3. Rivista sperimentale di freniatria XVIII. 1. Citirt von Kraepelin l. c.
4. P. Lombard Warren, Some of the influences, which affect the power of voluntary muscular contractions. Journal of Physiology Vol. XIII. 1892.
5. H. Frey, Ueber den Einfluss des Alkohols auf die Muskelermüdung. Mittheilungen aus den Kliniken und medicinischen Instituten der Schweiz. Reihe IV. Heft 1. 1896.
6. E. Destrée, Influence de l'alcool sur le travail musculaire. Le mouvement hygiénique 13^{me} Année. No. 11 et 12. 1897.
7. Hoch und Kraepelin, Ueber die Wirkung der Theebestandtheile auf körperliche und geistige Arbeit. Psychologische Arbeiten. 1896.
8. O. Zoth, Zwei ergographische Versuchsreihen über die Wirkung orchitischen Extractes. Pflüger's Archiv Bd. LXII.
9. E. Langemeier, Over den invloed van suikergebruik op den spierarbeid. Inaug.-Dissert. Amsterdam 1895.
10. Binet et Vaschide, Examen critique de l'ergographe de Mosso — L'année psychologique 1898.
11. A. Mosso und A. Maggiora, Ueber die Gesetze der Ermüdung. Archiv f. Anat. und Physiol. 1890.
12. Fick, Medicinische Physik.
13. Husemann, Arzneimittellehre.
14. A. D. Waller, On the influence of reagents on the electrical excitability of isolated nerve. Brain Vol. XIX.
15. Kobert, Ueber den Einfluss verschiedener pharmakologischer Agentien auf die Muskelsubstanz. Archiv für experiment. Pathol. und Pharmacol. Bd. XV. 1882.

Erklärung der Abbildungen.

- Fig. 1. A. Normalergogramm des *Musc. gastrocn. dexter* von *Rana esculenta* bei indirecter Reizung mit dem Inductionsstrom. Reizdauer 1 Secunde — Intervall 2 Secunden. Belastung 25 g. Muskel blutreich, jedoch ohne Circulation. Die aus der Summe der (nicht reducirten) Hubhöhen berechnete totale mechanische Arbeit beträgt 42085 Gr.-Mm.
- B. Ergogramm des *Musc. gastrocn. sinister* desselben Thieres, geschrieben unter völlig gleichen Bedingungen wie A, jedoch $\frac{3}{4}$ Stunde nachdem dem Thiere eine Gabe Alkohol ($\frac{1}{1000}$ seines Körpergewichtes) eingeführt worden war. Totale mechanische Arbeit: 47825 Gr.-Mm., also um 13,6 Proc. mehr als bei A.
- Fig. 2. A. Normalergogramm des *Musc. gastrocn. dexter* von *Rana esculenta* (kleines Exemplar). Versuchsbedingungen wie oben, jedoch mit Unterstützung des Muskels.
- B. Ergogramm des linken *Musc. gastrocn.* desselben Thieres, geschrieben 1 Stunde nach Einführung des Alkohols. Die Differenz in der Arbeitsleistung zwischen B und A beträgt 39 Proc.
- Fig. 3. A. Normalcurve des *Musc. gastrocn. sinister* von *R. escul.* (mässig kräftiges Exemplar). Versuchsbedingungen wie in Fig. 2.
- B. Ergogramm des rechten *Musc. gastrocn.* desselben Thieres 2 Stunden nach Alkoholeinführung. Die Differenz in der Arbeitsleistung beträgt 13,2 Proc.
- Fig. 4. A. Normalergogramm des *Musc. gastrocn. dexter* von *R. escul.* (kräftiges Exemplar). Versuchsbedingungen wie in Fig. 2 und 3.
- B. Ergogramm des linken *Musc. gastrocn.* desselben Thieres 4 Stunden nach Alkoholeinführung. Die Arbeitsleistung ist um 14,6 Proc. mehr als in A.
- Fig. 5. A. Normalergogramm des *Musc. gastrocn. dexter* von *R. esculenta* (mittelkräftiges Exemplar). Versuchsbedingungen wie oben.
- B. Ergogramm des *Musc. gastrocn. sinister* 5 Stunden nach Alkoholeinführung. Die geleistete mechanische Arbeit ist um 38 Proc. weniger als in A.
- Fig. 6. A. Normalergogramm des *Musc. gastrocn. sinister* von einer sehr kräftigen *Rana esculenta*. Versuchsbedingungen wie oben.
- B. Ergogramm des rechten *Musc. gastrocn.* desselben Thieres 6 Stunden nach Alkoholeinführung. Die Differenz in der geleisteten mechanischen Arbeit zwischen A und B beträgt 38,3 Proc. zu Gunsten von A. (Durch Contactunterbrechung in der Kette entstand eine Lücke im Ergogramme B, während welcher Zeit also keine Arbeit geleistet wurde).
- Fig. 7. A. Normalergogramm des rechten *Musc. gastrocn.* einer curarisirten jungen *Rana escul.* Directe Reizung mit dem 15 mal pro Minute geschlossenen und wieder geöffneten constanten Strome. Reizdauer 1 Secunde — Intervall 2 Secunden. Stromesrichtung abwechselnd auf- und absteigend. Belastung 25 g. Muskel bluthaltig, jedoch ohne Circulation, nicht unterstützt.
- B. Ergogramm des *Musc. gastrocn. sinister* desselben Thieres unter völlig gleichen Versuchsbedingungen, $\frac{1}{4}$ Stunde nach Alkoholeinführung. Die Arbeitsleistung ist um 4,4 Proc. weniger als in A.

- Fig. 8. A. Normalergogramm eines sehr kräftigen *Musc. gastrocn. sinister* von *Rana escul.* (curarisirt). Versuchsbedingungen wie in Fig. 7.
 B. Ergogramm des rechten *Musc. gastrocn.* desselben Thieres $\frac{1}{2}$ Stunde nach Alkoholeinführung. Die Differenz in der geleisteten mechanischen Arbeit zwischen A und B beträgt 0,1 Proc.
- Fig. 9. Controlversuch mit indirecter Reizung. Schon $\frac{1}{4}$ Stunde nach Alkoholeinführung beträgt die Zunahme der Arbeitsleistung in dieser Jahreszeit (Frühling) 18,9 Proc.
- Fig. 10. A. Normalergogramm des *Musc. gastrocn. dexter.* von *R. escul.* (kräftiges Exemplar). Versuchsbedingungen wie in Fig. 7.
 B. Ergogramm des linken *Musc. gastrocn.* desselben Thieres 1 Stunde nach Alkoholeinführung. Die Differenz der Arbeitsleistung beträgt 1,8 Proc.
- Fig. 11. A. Normalergogramm des *Musc. gastrocn. sinister* von *R. escul.* (mässig kräftiges Exemplar). Versuchsbedingungen wie in Fig. 7.
 B. Ergogramm des rechten *Musc. gastrocn.* desselben Thieres $1\frac{1}{2}$ Stunde nach Alkoholeinführung. Die Differenz in Arbeitsleistung zwischen B und A beträgt 0,9 Proc.
- Fig. 12. Controlversuch mit indirecter Reizung. 1 Stunde nach Alkoholeinführung hat die Arbeitsleistung um 14,9 Proc. abgenommen.
-

III.

Arbeiten aus dem pharmakologischen Institut der deutschen Universität
zu Prag.

II. Reihe.

11. Quantitative Versuche über Allantoinausscheidung.

Von

Dr. Rudolf Poduschka,
Assistenten des Instituts.

Die Anregung, die Allantoinausscheidung durch den Harn quantitativ zu verfolgen, ist aus verschiedenen Momenten hervorgegangen. Vorerst aus einer Laboratoriumsbeobachtung, dass ein, auch sonst den Stoffwechsel eingreifend veränderndes Gift, das Aethylen-diamin in einem vereinzelt gebliebenen Versuch Allantoin in qualitativ sicher nachweisbarer Menge zur Ausscheidung brachte. Ferner der Befund Wiener's ¹⁾, dass Allantoin beim Kaninchen im Gegensatz zur Harnsäure nicht als Glycocollbildner zu fungiren vermag. Aus letzterer Beobachtung folgt direct, dass die Harnsäurezersetzung im Körper, wenigstens beim Kaninchen, so erfolgt, dass — wie es aprioristisch aus der Medicus-Fischer'schen Constitutionsformel der Harnsäure hervorgeht — das 5. und 6. Kohlenstoffatom des Purinkernes zur Glycocollbildung herangezogen werden, und dass somit die Auffassung, die Harnsäure zerfalle durch Oxydation unter Allantoinbildung²⁾, nicht gleichzeitig richtig sein kann. Diese Vermuthung sollte nun durch quantitative Allantoinbestimmungen nach Harnsäurezufuhr ihre Stütze erhalten. Während der Ausführung der auf dieses Ziel hin gerichteten Versuche erschienen einige auf das Allantoin bezügliche Arbeiten, insbesondere die umfassende Studie Minkowskis ³⁾, sodann Mittheilungen von Cohn ⁴⁾, E. Salkowski ⁵⁾,

1) Wiener, Archiv f. experiment. Pathol. u. Pharmacol. Bd. XLII. S. 375.

2) Salkowski, Ber. Bd. IX. S. 719.

3) Minkowsky, Untersuchungen zur Physiologie und Pathologie der Harnsäure. Archiv f. experiment. Pathol. u. Pharmacol. Bd. XLI. S. 375. 1898.

4) Cohn, Zeitschrift für physiolog. Chemie Bd. XXV. S. 507. 1898.

5) E. Salkowski, Centralblatt f. medicin. Wissensch. 1898. Nr. 53.

und Löwi ¹⁾, die, alle nach anderen Gesichtspunkten unternommen, übereinstimmend dem Bedürfniss nach einer quantitativen Methode der Allantoinbestimmung Ausdruck gaben, oder, wie die letzterwähnte, Vorschläge in dieser Richtung brachten.

I.

Bevor ich die eingeschlagene Methodik beschreibe, sei darauf aufmerksam gemacht, dass die Angaben der Litteratur über die Eigenschaften des Allantoins vielfach unrichtig sind. So gelang es mir z. B. nicht, die Angaben Frerichs ²⁾ von der Zersetzung des Allantoins durch Hefe unter Oxalsäurebildung zu bestätigen. Die Angabe seiner Unlöslichkeit in Alkohol ist, wie inzwischen auch Minkowski gefunden hat, ebenfalls unrichtig. Die Klarstellung dieser Angaben hat für physiologisch-chemische Zwecke Bedeutung. Da nämlich Harnstoffbestimmungen oft in alkoholischen Auszügen gemacht werden, so könnte in einem oder dem anderen Falle neben Harnstoff auch Allantoin mitbestimmt werden.

Wie gross das Lösungsvermögen des Aetheralkoholgemisches gegenüber Allantoin ist, darüber geben folgende Versuche Aufschluss, die zur Beurtheilung der jetzt meist benützten Harnstoffbestimmungsmethode, jener nach Mörner-Sjöqvist, von Wichtigkeit sein könnten.

Versuch 1. a) 20 ccm einer wässrigen Allantoinlösung ergeben, direct nach Kjeldahl bestimmt: $2,8 \text{ ccm } \frac{N}{10} \text{ HCl}$. Da $1 \text{ ccm } \frac{N}{10} \text{ HCl}$ entsprechend $1 \text{ ccm } \frac{N}{10} \text{ NH}_3 = 0,0039 \text{ g Allantoin}$ ist, so berechnet sich der Gehalt der Lösung auf 0,054 Proc. Allantoin.

b) 50 ccm derselben Lösung, mit 100 ccm Aetheralkohol und Chlorbaryum nach Mörner-Sjöqvist behandelt, liefern im Aetheralkoholfiltrat Ammoniak $= 13,6 \text{ ccm } \frac{N}{10} \text{ HCl}$; dies entspricht einer 0,053 proc. Allantoinlösung.

Versuch 2. a) Von einer 0,1 Proc. Allantoinlösung geben 10 ccm direct bei der Stickstoffbestimmung nach Kjeldahl Ammoniak $= 2,65 \text{ ccm } \frac{N}{10} \text{ HCl}$. Die Lösung hat daher einen Allantoingehalt von 0,10 Proc.

b) 20 ccm derselben Lösung, mit 100 ccm Aether-Alkohol und mit Chlorbaryum nach Mörner-Sjöqvist behandelt, liefern $\text{NH}_3 = 5,15 \text{ ccm } \frac{N}{10} \text{ HCl} = 0,020 \text{ Allantoin}$, somit in 100 ccm 0,10 g Allantoin.

1) Löwi, Sitzungsberichte der Marburger Gesellschaft zur Förderung der ges. Naturwissensch. S. A. 1899.

2) Frerichs, Annalen der Chemie Bd. LXXXVIII. S. 100.

Bei der Bestimmung von Allantoin, welches zu Harn zugesetzt worden ist, zeigt sich kein derartiges völliges Uebergehen desselben in das Aether-Alkoholgemisch. Nur ein kleiner Bruchtheil des dem Harn zugesetzten Allantoin geht in das Barytfiltrat. Diese letztere Beobachtung stimmt mit Angaben W. Camerer's¹⁾ aus allerjüngster Zeit überein.

Der geringen Löslichkeit des Allantoin in Wasser — es gelingt nicht, mehr als 0,1 procentige Allantoinlösungen bei Zimmertemperatur zu erhalten — steht eine beträchtlich höhere Löslichkeit im Harn gegenüber, ein Verhalten, welches dem der Harnsäure ganz analog ist. So bestimmte ich in zwei Fällen aus der Zunahme des Stickstoffgehaltes des Harns nach Digestion mit Allantoin bei 38° und nachträglichem Erkaltenlassen und Filtriren die Allantoinconcentration zu 1,7 Proc., resp. 0,85 Proc.

Die Bemühungen, durch Behandlung des Allantoin mit Natriumhydroxyd oder Baryt in quantitativer Menge Oxalsäure zu erhalten, schlugen ebenso fehl, wie jene der Oxydation des Allantoin mit Kaliumpermanganat oder mit Ferricyankalium und titrimetrischer Bestimmung der verbrauchten Mengen des Oxydationsmittels. Befriedigten die Versuche mit wässerigen Allantoinlösungen, so versagten sie insgesamt bei der Anwendung auf den Harn.

Nach vielen vergeblichen Versuchen ergab sich ein Verfahren, welches auf der Fällbarkeit des Allantoinsilbers durch Ammoniak beruht²⁾. Bei dieser Methode besteht nun eine Klippe: nimmt man zu wenig Ammoniak, so bleibt Allantoinsilber gelöst, fügt man zu viel hinzu, so löst sich ein Theil des bereits gefällten wieder.

Der theoretische Vorschlag, durch nachträglichen Säurezusatz das Plus an Ammoniak zu neutralisiren, erwies sich in praxi als unbefriedigend. Die Gefahr eines Verlustes kann aber dadurch umgangen werden, dass man zu der mit Silbernitrat versetzten Allantoinlösung von vornherein einen geringen Ammoniaküberschuss hinzufügt, so dass der Niederschlag deutlich in Lösung geht und hinterdrein neuerlich Silbernitrat in grösserer Menge zusetzt. Dann fällt das Allantoin trotz freiem Ammoniak quantitativ als Allantoin Silber aus.

Das Verfahren gestaltet sich folgendermassen:

50—100 ccm Harn werden in einem Masscylinder mit dem nöthigen (fast gleichen) Volumen basischen Bleiacetats ausgefällt, ein

1) W. Camerer, Zur Analyse des menschlichen Urins. Zeitschrift für Biologie Bd. XXXVIII. S. 227. 1889.

2) s. Huppert, Analyse des Harns. II. Aufl. S. 378.

gemessenes Volumen des Filtrates (Filtrat I) mit concentrirter Natriumsulfatlösung von überschüssigem Blei befreit und filtrirt. (Filtrat II.) Von letzterem wird wieder ein Volumen abgemessen und mit 5—10 Proc. Silbernitrat (20—30 ccm) ausgefällt.

Das Filtrat (Filtrat III) wird abgemessen und darf mit Silbernitrat keinen Niederschlag mehr geben. Nun wird tropfenweise eine sehr verdünnte Ammoniaklösung zugesetzt — auf 50 ccm Ausgangsharn 2 ccm einer etwa 1 procentigen NH_3 -Lösung — und ein grösseres Volumen Ag NO_3 -Lösung (50—100 cm) neuerdings hinzugefügt. Bei Anwesenheit von Allantoin entsteht in sehr charakteristischer Weise ein weisser, grossflockiger Niederschlag, welcher gewöhnlich nach kurzem Stehenlassen zunimmt und sich zu Boden senkt. Ist kein oder sehr wenig Allantoin vorhanden, so bildet sich nur eine spärliche graue Trübung von Silberoxyd, und es tritt bald stärkere Reduction ein.

Der Allantoin Silberniederschlag wird nun auf's Filter gebracht, und zwar am besten auf ein Saugfilter, sodann mit 1 Proc. Natriumsulfatlösung vollkommen ammoniakfrei gewaschen. Dann wird er vollständig in ein Oxydationskölbchen gespült, mit 5 ccm concentrirter ammoniakfreier Schwefelsäure gelöst und der Stickstoffbestimmung nach Kjeldahl unterworfen.

1 ccm verbrauchter $\frac{\text{N}}{10}$ HCl entspricht 0,0039 g Allantoin. Die gefundenen Werthe sind auf das ursprüngliche Harnvolumen umzurechnen.

Da der normale Harn eine geringe nach obigem Verfahren ausfällbare Stickstoffmenge enthält, so bringen nachfolgende Belege die Differenz zwischen dem physiologischen Werth des an ammoniakalisches Silber bindbaren Stickstoffs, und dem des nach Allantoinzusatz erhaltenen. Dieser physiologische Werth ist in der Norm für Menschenharn minimal, verschwindend gering im Verhältniss zur Gesamtstickstoffausscheidung; für Hundeharn ist er dagegen etwas grösser.

Der einwandsfreie Beweis, dass die im folgenden als physiologische Allantoinzahlen in Rechnung gebrachten Werthe sich thatsächlich auf solches beziehen, ist noch mit einer grösseren Harnmenge durch Reindarstellung des Allantoins durchzuführen.

Versuch 3. (Mit Menschenharn).

- a) 100 ccm Harn + 75 ccm Pb. acet. bas. = 175 ccm
 140 „ des Filtrats + 40 ccm Na_2SO_4 = 180 „

170 ccm des Filtrats + 20 ccm AgNO_3 = 190 ccm
 150 „ „ „ + 4 „ NH_3 -Lösung:

brauchen, ammoniakfrei gewaschen 4,4 ccm $\frac{N}{10}\text{HCl}$ = 7,37 ccm, auf die ursprünglichen 100 ccm berechnet.

b) 100 ccm desselben Harns + 0,096 g Allantoin
 + 75 ccm Pb. acet. bas. 175 ccm
 130 „ des Filtrats + 50 „ Na_2SO_4 = 180 „
 170 „ „ „ + 20 „ AgNO_3 = 190 „
 150 „ „ „ + 4 „ NH_3 -Lösung:

brauchen 16,7 ccm $\frac{N}{10}\text{HCl}$ = 30,15 ccm, auf die ursprünglichen 100 ccm berechnet.

30,15 — 7,37 (Versuch a) = 22,78 ccm $\frac{N}{10}\text{HCl}$ = 0,089 Allantoin.

Somit sind 92,8 Proc. des hinzugefügten Allantoins wieder gefunden worden.

Versuch 4 (mit Hundeharn).

a) 100 ccm des Harns liefern 35,5 ccm $\frac{N}{10}\text{HCl}$ = 0,138 Allantoin.

b) „ „ desselben Harns, versetzt mit 0,10 g abgewogenen Allantoins, ergeben nach Abzug des obigen physiologischen Werthes 0,102 g Allantoin statt 0,100 g.

Versuch 5 (mit Hundeharn).

a) 100 ccm des Harns enthielten 0,036 g Allantoin.

b) „ „ denselben Harns, mit 0,10 g Allantoin versetzt, ergeben nach obiger Methode 0,102 g statt 0,100 g nach Abzug des physiologischen Werthes.

In anderen hier nicht des Breiteren anzuführenden Versuchen wurden nicht rund 100, sondern nur 93—95 Proc. des dem Harn hinzugefügten Allantoins wieder erhalten.

Die angeführten Beläge gestatten somit die Anwendung des von mir eingeschlagenen Verfahrens zu physiologischen und toxikologischen Versuchen.

Da bei den zu schildernden Vergiftungsversuchen die Hunde sich ausser unter dem Einflusse des speciellen Giftes auch immer im Hungerzustande befanden, so war der Einfluss des Hungerns auf die physiologische Allantoinausscheidung festzustellen. Es ergab sich ein Absinken derselben. So sank bei einem 8,7 kg schweren Hunde mit 240 ccm Harn die Allantoinausscheidung von 0,16 g pro 100 ccm nach dreitägigem Hungern auf 0,055 g pro 100 ccm bei 140 ccm Harn.

Sodann wandte ich mich der Frage nach dem Schicksale des dem thierischen und menschlichen Organismus zugeführten Allantoins zu; ihr widmete ich die Versuche 6, 7 und 8.

Versuch 6. a) Ein 6800 g schwerer Hund erhält zugemessenes Futter und liefert am Vortag der Fütterung 0,2 g als physiologischen Allantoinwerth. Die 24 stündige Harnmenge nach 0,5 g Allantoinaufnahme enthält 0,657 g Allantoin. (+ 0,457 g gegenüber dem Vortag.)

b) Ein 8 kg schwerer Hund wird ebenfalls gleichmässig gefüttert; er liefert am Vortag 180 ccm Harn mit 0,0174 g Allantoin, nach Aufnahme von 0,5 g Allantoin mit dem Futter 200 ccm Harn mit 0,358 g Allantoin, am zweitnächsten Tag noch 0,125 g Allantoin (an beiden Tagen zusammen + 0,449 g gegenüber dem Normaltag).

Sonach wurden — unter der Voraussetzung einer constanten physiologische Allantoinausscheidung bei gleichmässiger Fütterung — im Fall a) 91 Proc., im Falle b) 90 Proc. des verfütterten Allantoins wiedergefunden.

Bedenkt man, dass von dem zum Hundeharne zugesetzten Allantoin nach unserem Verfahren einmal auch nur 93 Proc. wieder erhalten wurden, so ist der Schluss berechtigt, dass der Hund zugefüttertes Allantoin fast vollständig unverändert ausscheidet.

Anders beim Menschen: hier entgehen nur Bruchtheile des aufgenommenen Allantoins der Zerstörung. Analoge Resultate bei Verfütterung von Allantoin an Menschen und Thiere erhielt Minkowski (l. c.), welcher das Allantoin aus dem Harne auskrystallisiren liess.

Versuch 7. Am erwachsenen Menschen (26 Jahre alt):

	Harnmenge	Allantoin
Vortag	1070 ccm	0,042 g
Harn der ersten 8 Stunden nach Fütterung mit 2,0 g Allantoin	486 -	0,591 g
Harn der nächsten 16 Stunden	560 -	0,038 g

Somit sind von 2,0 g rund 0,6 = 30 Proc. und zwar innerhalb der ersten 8 Stunden nach der Aufnahme ausgeschieden worden.

Versuch 8. Am erwachsenen Menschen (38 Jahre alt):

	Harnmenge in ccm	Allantoin in g	
Vortag	1530	0,234	
Harn der ersten 6 Stunden nach Aufnahme von 1 g Allantoin	480	0,502	} = 0,732 g Allantoin in 24 Stunden (+ 0,5 g)
Harn der nächsten 18 Stunden	1220	0,230	

Demnach sind 50 Proc. unverändert ausgeschieden worden und es ist das Zersetzungsvermögen des menschlichen Organismus doch

geringer, als nach den Versuchen Minkowski's (l. c. S. 399 mit 17,4 Proc. wiedergefundenen Allantoinen) zu gewärtigen war.

Bei Wiederholung derartiger Versuche zu klinischen Zwecken wird es sich empfehlen, die Dosis des gereichten Allantoinen recht niedrig zu nehmen, da sonst bei der Schwerlöslichkeit desselben ein Wiederausfallen resp. Nichtresorbirtwerden desselben im Magen und Darm eintreten kann.

Die nächsten Versuche galten der Frage des Zerfalls der Harnsäure unter Allantoinbildung. Bei dem ersten Versuch wurde in der Weise verfahren, dass dem Thiere bei freigestellter Futter- und Wasseraufnahme 1 g Natriumurat in wässriger Lösung zugeführt wurde; da man zur Lösung von 1 g Natriumurat schon beträchtliche Wassermengen braucht, so ging die Harnmenge am Versuchstag auf das dreifache des Normaltages in die Höhe; damit stieg die Harnstoffmenge weit über die dem gereichten Urat entsprechende Stickstoffmenge, und auch die Allantoinzahl zeigte ein, wenn auch nur unbedeutendes Anwachsen.

Da dieses Versuchsergebnis zweideutig war, so wurde der Versuch am Hungerthiere wiederholt.

Versuch 9. 9800 g schwerer Hund.

Am zweiten Hungertag erhält das Thier 100 ccm 0,8 proc. Natriumsulfatlösung subcutan und 140 ccm Wasser per os. Am nächsten Morgen wird der Harn durch Katheterisirung genommen (70 ccm), sodann erhält das Thier vormittags und nachmittags je 1 g Natriumurat in 120 ccm Wasser, somit in toto 240 ccm Wasser. Der in den nächsten 24 Stunden gebildete und wieder durch Katheterisiren entnommene Harn betrug 78 ccm. Seine Analyse erhält aus folgender Tabelle.

	Harnmenge in ccm	Gesammtstick- stoff in g	$\frac{1}{2}$ U-N nach Mörner-Sjö- qvist in g	Allantoin in g	\bar{U}
Vortag	70	3,48	3,23	0,055	0,0003
Versuchstag mit 2 g Natriumurat	78	3,71	3,51	0,065	0,0080

1 g des gereichten Natriumurats enthält 0,57 \bar{U} ; somit 2 g 1,1 \bar{U} mit 0,37 N.

Da trotz fortbestehenden Hungerzustands die Harnstoffzahl in die Höhe ging, so ist das injicirte Urat sicher resorbirt und zersetzt worden; hierbei kam es zu keiner nennenswerthen Steigerung der Allantoinausscheidung, obwohl eine Harnsäuremenge gereicht wurde, die 1,03 g Allantoin hätte liefern müssen.

Es ist somit für den Hund direct bewiesen, was fürs Kaninchen indirect festgestellt worden ist, dass die Harnsäurezersetzung nicht unter Allantoinbildung erfolgt.

II.

Wir verdanken einer Studie Borissow's¹⁾, aus Baumanns Laboratorium, die Kenntniss, dass die Vergiftung mit Hydrazin (synon. mit Diamid) beim Hunde zur Allantoinausscheidung Anlass giebt. Ueber das Wesen dieser Anomalie spricht sich der genannte Autor dahin aus, „dass beim Zerfall eines Theiles der im Organismus gebildeten Harnsäure Allantoin als Zwischenproduct gebildet wird, und die Allantoinausscheidung bei der Vergiftung mit Diamid als Folge der Hemmung eines natürlichen oder normalen Vorganges anzusehen ist.“ Nachdem nun oben gezeigt worden ist, dass der normale Hund circulirendes Allantoin vollständig ausscheidet, sowie bei der \bar{U} zersetzung kein Allantoin bildet, so muss es sich bei der Diamidvergiftung entweder um eine Steigerung und nicht um eine Hemmung des normalen Stoffwechsels handeln, falls in der Norm überhaupt wirklich Allantoin ausgeschieden wird, — oder aber um eine qualitative Aenderung des Stoffwechsels überhaupt.

Wir stellten einige Versuche an, um über den zeitlichen Verlauf der Allantoinausscheidung bei dieser Vergiftung nähere Daten zu gewinnen, und fanden regelmässig — einige dieser Befunde sollen gleich angeführt werden — das Maximum der Allantoinausscheidung am dritten Tage nach der subcutanen Injection (von 0,05 g Hydraz. sulfur. pro kg).

Da ferner während des Hungerzustandes sonst ein Absinken der Allantoinwerthe zu verzeichnen ist, so muss bei Beurtheilung dieser Maximalzahlen nicht der ganze Werth des Normaltages, sondern pro Kilogramm ein weit geringerer in Abzug gebracht werden.

Versuch 10. 6,5 kg schwerer Hund, subcutane Injection von 0,1 g Hydrazin. sulf. pro Kilogramm.

	Harnmenge	Allantoin
Vortag	215 ccm	0,115 g
1. Tag post inject.	160 "	0,133 "
2. " " "	31 "	0,025 "
3. " " "	190 "	0,449 "
4. " " "	85 "	0,185 "
5. " " "	175 "	0,240 "

Versuch 11. Hund von 7,6 kg erhält 0,05 g Hydraz. sulf. pro Kilogramm subcutan.

	Harnmenge	Allantoin
Vortag	333 ccm	0,215 g
1. Tag post inject.	183 "	0,197 "
2. " " "	150 "	0,202 "
3. " " "	285 "	0,515 "
4. " " "	—	—
5. " " "	235 "	0,359 "

1) Borissow, Zeitschrift für physiol. Chemie Bd. XIX. 1894.

Versuch 12. 9,1 kg schwerer Hund. Am Vortage des Versuches werden 100 ccm Harn mit 0,122 g Allantoin ausgeschieden.

Nach subcutaner Injection von 0,45 g Hydraz. sulf. treten die charakteristischen, bereits von Borissow beschriebenen Symptome auf, und zwar vor allem Erbrechen und Salivation, sodann Aufregungszustände (Temperatursenkungen beobachtete ich bei meinen kleinen Dosen nicht, dagegen Verlangsamung der Athmung und ausgeprägte Herzrhythmie).

Am nächsten Tage ist das Thier ruhig, nimmt keine Nahrung zu sich; am zweitnächsten Tage wird es morgens todt im Käfig gefunden.

Aus dem Sectionsbefund hebe ich hier nur hervor, dass die Schleimhaut des Magens und Darms hämorrhagisch imbibirt war. (Leberbefund folgt unten.) In der Blase 110 ccm trüben eiweissfreien Harns, der bei der mikroskopischen Untersuchung zahlreiche Fettkügelchen aufweist. Die quantitative Allantoinbestimmung ergibt 0,529 g.

Ein Theil des Harnes (ca. 60 ccm) wird auf ein Drittel des Volumens eingedampft und in die Kälte gestellt. Nach drei Tagen finden sich am Boden der Schale farblose Drusen von langen Krystallen. Dieselben werden mit kaltem Wasser gewaschen, dann in heissem gelöst. Sie fallen nicht aus mit Bleiacetat und nicht mit Silbernitrat, wohl aber in Form einer mächtigen weissen flockigen Fällung auf Zusatz von $\text{AgNO}_3 + \text{NH}_3$, sind somit Allantoin.

In diesem wie in allen übrigen tödtlich ablaufenden Fällen von Hydrazinvergiftung war ausserdem eine hochgradige Leberverfettung zu verzeichnen. Der an die typische Phosphorleber erinnernde Befund gab Anlass, auch bei dieser Vergiftung im Harn Allantoin zu suchen — das Resultat war ein negatives.

Die genaue mikroskopische Untersuchung der Hydrazinlebern ergab ausser der erwähnten Fetteinlagerung an mit Formalin gehärteten oder nach Zenker's Methoden behandelten mit Hämatoxylin — Eosin gefärbten Präparaten durch die ganze Leber vertheilt herdwises Auftreten von Kernzerfall und Kernschwund. Ein überwiegender Theil der Zellkerne bot normales Aussehen: jedenfalls geht die morphologische Störung weit hinaus über die von Borissow allein hervorgehobene Capillarerweiterung.

Die Hydrazinvergiftung bildet durch die bei ihr constant eintretende Allantoinausscheidung ein Unicum in der toxicologischen Litteratur. Ein weiterer Einblick in das Wesen der dieser Ausscheidung zu Grunde liegenden Stoffwechseländerung ist erst zu erwarten, wenn das Allantoin in den einzelnen Organen wird bestimmt werden können. Hierzu bedarf es aber einer Modification der mitgetheilten Methode, da dieselbe in ihrer derzeitigen Form nur im Harn zu verlässlichen Resultaten führt. Diebezügliche methodische wie auch weitere toxicologische Versuche sind Gange.

IV.

Aus dem pharmakologischen Institut zu Heidelberg.

Ueber die Veränderung der Blutzusammensetzung nach Kochsalzinfusion und ihre Beziehung zur Diurese.

Von

Dr. R. Magnus,
Assistent des Institutes.
(Mit 1 Curve.)

I. Einleitung.

Die Diurese, welche nach intravenöser Injection von Kochsalzlösung eintritt, ist in letzter Zeit mehrfach untersucht worden. Einzelne Forscher (Hamburger¹⁾, v. Limbeck²⁾ waren dabei zu dem Ergebniss gekommen, dass die Einfuhr hypertonischer Lösungen eine Vermehrung der Harnfluth zur Folge habe, während hypotonische Flüssigkeiten nicht diuretisch wirkten. Als ich im vorigen Winter zahlreiche intravenöse Kochsalzinfusionen beim Kaninchen vornahm, um künstlich Oedeme hervorzurufen³⁾, war ich erstaunt, als bei einem nicht vergifteten Thier nach Einfließen von 0,6 Proc. NaCl-Lösung, also einer Flüssigkeit, welche einen erheblich geringeren osmotischen Druck als das Blut, dagegen ungefähr den gleichen Kochsalzgehalt wie dieses hatte, eine hochgradige Diurese eintrat:

Kaninchen 2205 g. Harnmenge vor dem Versuch: 0,75 ccm in $\frac{1}{2}$ Stunde.

Nachdem 3 Stunden lang mit der für Kaninchen geringen⁴⁾ Einlaufgeschwindigkeit von 3,5 ccm pro Minute und Kilogramm eine 0,6 proc. NaCl-Lösung intravenös infundirt war, stieg die Harnmenge allmählich

1) Hamburger, Zeitschr. f. Biol. Bd. XXVII. S. 259. 1890.

2) v. Limbeck, Archiv f. experiment. Pathol. u. Pharmacol. Bd. XXV. S. 68. 1899.

3) Archiv f. experiment. Pathol. u. Pharmacol. Bd. XLII. S. 250. 1899.

4) Dastre und Loye, Arch. de. physiol. norm. et path. T. II. p. 93. 1888.

auf 108 ccm in 15 Minuten. Das Thier hatte bis dahin 451 ccm, d. h. 446,5 ccm mehr ausgeschieden, als nach der Normalperiode zu erwarten war (a. a. O. S. 261. Nr. 1).

Die Niere hatte also in 3 Stunden eine Wassermenge befördert, die dem 5. Teile des Körpergewichts entsprach.

Eine noch viel hochgradigere Harnfluth erhielt ich bei einem Thier, dem 0,9 Proc., also mit dem Blute isotonische NaCl-Lösung mit grösserer Einlaufgeschwindigkeit einfluss:

Kaninchen 1525 g. Normalsecretion vor dem Versuch 8,0 ccm in $\frac{1}{4}$ Stunde. Einlauf von 0,9 Proc. NaCl-Lösung mit einer Einlaufgeschwindigkeit von 8,5 ccm pro Minute und Kilogramm 60 Minuten lang. Nach Beginn der Infusion betrug die Diurese:

in der ersten Viertelstunde	77,5 ccm
„ „ zweiten „	164,0 „
„ „ dritten „	168,5 „
„ „ vierten „	315,0 „
Also in einer Stunde	725,0 ccm
Nach der Vorperiode war zu erwarten	32,0 „
Also Mehrausscheidung	693,0 „
Diuret. Effect ¹⁾ in einer Stunde	45,4 „

Es dürfte dies die grösste Diurese sein, welche bislang bei einem Thiere experimentell erzeugt wurde. Die Nieren förderten in 1 Stunde eine Wassermenge, die fast dem halben Körpergewicht des Thieres entsprach.²⁾

Die Hochgradigkeit dieser Erscheinung legte den Gedanken nahe, die Bedingungen, unter denen solche enormen Harnfluthen zu Stande kommen, näher zu untersuchen und schon damals wurden einige orientirende Bestimmungen ausgeführt. Es ergab sich z. B. bei dem zuletzt angeführten Versuch, dass während des Einlaufs der 0,9 Proc. Lösung nicht nur, wie zu erwarten war, der procentige Kochsalzgehalt des Blutes, sondern auch die Gefrierpunktserniedrigung gestiegen war. Es war deshalb die Vermuthung nicht von der Hand zu weisen, dass es sich bei den betr. Experimenten um nichts anderes, als einfache Salzdiurese handelte, indem das circulirende Blut plus der Einlaufsflüssigkeit, während es im Körper kreist, so verändert wird, dass die Niere schliesslich von einem salzreicheren und hyper-tonischen Blute durchflossen und durch dieses zu einer erhöhten Secretion gezwungen wird. A priori schien dieser Zusammenhang

1) Vgl. v. Schroeder, Archiv f. experiment. Pathol. u. Pharmakol. Bd. XXIV. S. 90. 1888. (Diuret. Effect = Mehrausscheidung pro 100 g Thier.)

2) Man stelle sich z. B. vor, dass die Niere eines Menschen von 70 kg Gewicht in einer Stunde 33 l Harn produciren müsste!

auch für die Diurese nach 0,6 Proc. NaCl-Lösung nicht absolut unmöglich zu sein.

Wenn man deshalb untersuchen wollte, ob unter derartigen Versuchsbedingungen ein Zusammenhang zwischen der veränderten Blutbeschaffenheit und der Diurese besteht, so waren in erster Linie folgende Möglichkeiten in Frage zu ziehen:

1. Durch die Einfuhr von Kochsalzlösung in die Blutbahn wird — auf irgend welche Weise — der osmotische Druck des Blutes erhöht und dadurch die Diurese bedingt; oder

2. der osmotische Druck des Blutes steigt nicht, aber die Concentration eines einzelnen Blutbestandtheils, in diesem Falle also des Kochsalzes, nimmt zu, und diese Veränderung der relativen Blutzusammensetzung führt zu erhöhter Nierenthätigkeit; oder aber

3. es handelt sich überhaupt nicht um Zunahme der gelösten harnfähigen Substanzen, sondern allein die vermehrte Wassermenge im Blut, die gesteigerte Blutverdünnung ist das Wesentliche für die Erscheinung.

Um über die verschiedenen Eventualitäten zu entscheiden, wurden erstens Versuche mit Infusion von Kochsalzlösung gemacht, welche den gleichen osmotischen Druck, demnach einen höheren NaCl-Gehalt als das Blut hatte: einer ca. 0,9 Proc. Lösung. Zweitens mit einer Flüssigkeit, welche den gleichen Kochsalzgehalt, also niederen osmotischen Druck wie das Blut zeigte: ca. 0,6 Proc. NaCl. Drittens mit ca. 0,4 Proc. Kochsalzlösung, bei der osmotischer Druck und Chlornatriumgehalt niedriger, und viertens mit concentrirter Kochsalzlösung, bei der beides natürlich bedeutend höher als im Blute war.

Um es gleich vorweg zu nehmen, so liess sich durch Infusion aller dieser Flüssigkeiten starke Diurese erzeugen, und es war zu hoffen, durch genaue Analysen des Blutes zu einem Urtheil darüber zu gelangen, welche von den eintretenden Blutveränderungen als constant und für die Diurese wesentlich anzusehen wären.

Gleichzeitig liess sich durch derartige Analysen auch ein Zweites gewinnen, ein Einblick nämlich in die Vertheilung von Wasser und Salz zwischen Blut und Gewebe, und besonders genauere Kenntniss als bisher über die absoluten dabei bewegten Massen. Solche Untersuchungen sind bislang hauptsächlich nur für hypertonische Lösungen angestellt¹⁾, und nur wenige und nicht abschliessende für

3) v. Brasol, Arch. f. [Anat. u.] Physiol. S. 210. 1884. — Klikowicz, ebenda S. 518. 1886. — Münzer, Archiv f. experiment. Pathol. u. Pharmakol. Bd. XLI. S. 74. 1898. — Leathes, Journ. of physiol. Vol. XIX. 1895.

iso- und hypertonische Flüssigkeiten.¹⁾ Hier schien besonders der Vergleich der verschieden concentrirten Lösungen mit einander in Bezug auf die Wirkung Gewinn zu versprechen.

Ueber die zu diesem Zwecke angestellten Versuche soll im folgenden berichtet werden.

II. Methodik.

a. Anordnung der Versuche.

Zu den Experimenten wurden Hunde benutzt, bei denen allerdings sich nicht so enorme Diuresen wie bei Kaninchen erzielen lassen, denen man aber die in den Analysen nöthigen Mengen Blut ohne grössere Versuchsfehler entziehen kann (s. u. S. 81). Das Gewicht der Thiere wechselte von 7,8 bis 25 kg, betrug meist zwischen 10 und 13 kg. Vor dem Versuch hatten die Hunde 24 Stunden gehungert. Stets wurde Morphinumnarkose angewandt und nach der Injection solange gewartet, bis Erbrechen, Defäcation und Speichelfluss aufgehört hatten, so dass in minimo 40 Minuten, meist 1—1½ Stunden bis zum Beginne des Versuchs verstrichen.

Die Kochsalzlösung, für welche bei jedem einzelnen Versuch der NaCl-Gehalt durch Titration sowie die Gefrierpunktserniedrigung bestimmt wurde, lief aus einer gradirten Burette zuerst in einem Schlangenrohr durch ein erwärmtes Wasserbad und dann in die Vena jugularis²⁾. Die Temperatur konnte kurz vor dem Einlauf in die Vene durch ein Thermometer, das in den Wasserstrom eintauchte, gemessen werden. Die Einlaufgeschwindigkeit³⁾ wurde durch einen Hahn regulirt. Die Infusion wurde nicht eher unterbrochen, als bis hochgradige Diurese aufgetreten war, was meist nach ca. 1 Stunde erfolgte⁴⁾.

Vor Beginn der Infusion wurde der erste Aderlass gemacht, der zweite unmittelbar nach dem Schluss derselben, also auf der Höhe der Diurese. Bei den meisten Versuchen blieb darauf das Thier ruhig liegen, während der Harn gesammelt wurde, und entweder nach dem vollständigen Abklingen oder bei bestimmten Experimenten auch bei der sinkenden Diurese erfolgte zum dritten Male ein Aderlass. Mehr wie 3 Blutentnahmen fanden nicht statt, um keine Fehlerquellen einzuführen.

Die Blutproben wurden aus der Carotis gelassen und dabei jedesmal für eine neue Blutprobe eine saubere und trockne Glascanüle eingebunden. Zuerst wurde dann immer ein Tropfen für den Mélangeur des

1) Dastre und Loye, Arch. de physiol. et path. T. II. S. 73. 1888 und 1889 S. 253. — Leathes a. a. O.

2) Nur die concentrirte NaCl-Lösung floss in die Vena femoralis, um eine zu directe Beeinflussung des Herzens zu vermeiden.

3) Die Einlaufgeschwindigkeit war meist 3—3,5 ccm pro Minute und Kilogramm, was zur Erzeugung hochgradiger Diurese und starker Blutverdünnung genügt. Die grösste Geschwindigkeit war 4,5, die geringste, zu bestimmten Zwecken angewandte 0,97 ccm pro Minute und Kilogramm.

4) Die Einlaufdauer der conc. NaCl-Lösung (25 ccm) war 6—15 Minuten.

Hämoglobinapparates (s. nächsten Abschnitt), sodann meist 45 ccm Blut¹⁾ direct in ein Glasgefäß der Centrifuge entleert. Dieses wurde um Verdunstung zu vermeiden, sofort gut verkorkt und darauf centrifugirt, worauf sich nach einigen Stunden meist 20 ccm klaren Serums und mehr gewinnen liessen. Diese Menge genügte zur Ausführung aller der nachher anzuführenden Analysen.

In die Ureteren waren Glascantülen eingeführt, aus denen der Harn in vorgelegte Schalen tropfte. Nachdem vor dem Versuche die Normalharnsecretion in 10 Minuten bestimmt war, wurden die übrigen in je 10 Minuten entleerten Urinmengen gewöhnlich zu 3 Portionen vereinigt; 1. der während des Einlaufs entleerten Harnmenge, exclusive 2. der während der letzten 10 Minuten vor Entnahme des zweiten Blutes ausgeschiedenen, und 3. der nach dem 2. Aderlass producirten Quantität Harn. Diese dienten dann zur Analyse. (Näheres siehe i. d. Versuchsprotokollen am Schluss.)

Im Ganzen wurden 3 Controlversuche über die Wirkung der Aderlässe auf die Blutbeschaffenheit, 3 Experimente mit 0,9 Proc. NaCl, 6 mit ca. 0,6 Proc. NaCl (davon 2 mit niedriger Einlaufgeschwindigkeit), einer mit 0,44 Proc. NaCl und 2 mit concentrirter Kochsalzlösung 35 Proc. vorgenommen.

b. Analysen.

Im Gesamtblut wurde der Hämoglobingehalt, im Serum Trockensubstanz, specifisches Gewicht, Eiweiss, Kochsalz und Gefrierpunktserniedrigung, im Harn specif. Gewicht, Kochsalz und einige Male auch Trockensubstanz bestimmt.

Während man für genaue Hämoglobinbestimmungen früher auf das etwas umständliche und zeitraubende spectrophotometrische Verfahren angewiesen war, ist jetzt durch die Untersuchung von Miescher und Veillon²⁾ ein Hämoglobinometer eingeführt worden, das dem ersteren Verfahren an Genauigkeit fast nichts nachgibt. Die Angaben über die Zuverlässigkeit des Instruments sind unlängst von Wolf³⁾ aus dem Marburger Institut bestätigt worden und wir verdanken der Liebenswürdigkeit von Herrn Prof. Meyer eine Reihe von Parallelbestimmungen mit dem Spectrophotometer und dem Hämoglobinometer, welche die Genauigkeit letzteren Apparates zur Evidenz erweisen. — Die Trockensubstanz wurde in Serum und Harn (ca. 1 ccm) nach 24 stündigem Trocknen bei 105° bestimmt. Zur Ermittlung des specif. Gewichts diente die Mohr-Westphal'sche Wage. Kochsalz im Harn wurde nach Salkowski⁴⁾ mit AgNO₃ und CNSNH₄ titirt. Zur Bestimmung des NaCl im Serum wurden 10 ccm nach der Vorschrift von Bunge und Behaghel von Adlerskron⁵⁾ mit

1) In den ersten Versuchen wurde manchmal 50 ccm entnommen, nur einmal (Versuch VIII, Blut II, S. 110) 80 ccm.

2) Miescher und Veillon, Archiv f. experiment. Pathol. u. Pharmakol. Bd. XXXIX. S. 385. 1897.

3) Wolf, Zeitschr. f. physiol. Chemie Bd. XXVI. S. 452. 1899.

4) Salkowski, Centr. f. med. Wissensch. Bd. XIX. Nr. 10. 1881.

5) Behaghel von Adlerskron, Zeitschr. f. analytische Chemie Bd. XII. S. 390. 1873.

chlorfreier Soda eingedampft und verascht, und dann ebenfalls nach Sal-kowski titirt. In den ersten Versuchen wurde Eiweiss im Serum er-mittelt durch Bestimmung des N. nach Kjeldahl und Multiplication des Werthes mit 6,25. Von Versuch X an wurde in 5 ccm Serum das Al-bumen durch Auscoaguliren, Trocknen bei 105° und Wägen bestimmt.

Der Harn wurde jedesmal auf Eiweiss und Zucker geprüft. Er war stets eiweissfrei, nur in Versuch XIV waren minimalste, nicht quantitativ bestimmbare Spuren nachzuweisen. Ueber den Zuckergehalt wird weiter unten berichtet.

III. Berechnung.

Um auseinanderzusetzen, wie aus den gewonnenen Analysen-werthen durch Berechnung die Resultate des Versuches gewonnen wurden, erscheint es am zweckmässigsten, eines der Protokolle (gewählt ist das vom Versuch No. 10) hier in extenso anzuführen und den Gedankengang bei der Auswerthung an seiner Hand zu entwickeln:

Dem Hund von 13300 g, welcher 9 h. 45 m. 0,08 Morph. mur. er-halten hat, werden um 11 h. 12 m. 46 ccm Blut (in der Folge bezeichnet mit I) entnommen. Von 11 h. 14 m. bis 12 h. 10 m., also 56 Minuten lang laufen dann 2205 ccm NaCl-Lösung von 0,606 Proc. [deren Gefrier-punktserniedrigung $\Delta = -0,423^\circ$ war] in die Jugularis ein. Diese Flüssigkeitsmenge ist gleich 17 Proc. des Körpergewichts. Die mittlere Einlaufgeschwindigkeit beträgt 3 ccm pro Minute und kg. Bei Schluss des Einlaufs werden 47 ccm Blut (II) entnommen. Der Hund bleibt dar-auf ruhig liegen, während der Harn gesammelt wird. Um 1 h 4 m., als die Diurese (s. u.) noch nicht zur Norm zurückgekehrt war, wurde ein Ader-lass von 50 ccm Blut (III) gemacht.

Die Diurese beginnt nach 4 Minuten, nachdem 240 ccm eingelaufen sind. In einer Vorperiode wurden 1,0 ccm Harn a ausgeschieden. Die Diurese gestaltet sich nun während des Einlaufs folgendermaassen:

11 h. 9 m. — 11 h. 19 m.	: 3,5 ccm	} Harn b = 121,5 mit 1,5 g NaCl.
11 " 19 " — 11 " 29 "	: 14,5 "	
11 " 29 " — 11 " 39 "	: 31,0 "	
11 " 39 " — 11 " 49 "	: 34,0 "	
11 " 49 " — 11 " 59 "	: 38,5 "	
11 " 59 " — 12 " 9 "	: 38,0 "	Harn c mit 0,4 g NaCl.
Harn b + c : 159,5 ccm mit 1,9 NaCl = 1,2 Proc.		

Nach Schluss des Einlaufs sinkt nun die Harnfluth wieder langsam ab:

12 h. 9 m. — 12 h. 19 m.	: 33,5 ccm	} Harn d = 156,0 mit 1,4 NaCl.
12 " 19 " — 12 " 29 "	: 30,5 "	
12 " 29 " — 12 " 49 "	: 52,0 " (26,0 in 10 m.)	
12 " 49 " — 12 " 59 "	: 24,0 "	
12 " 59 " — 1 " 6 "	: 16,0 " (23,0 in 10 m.)	

Es sind also während des ganzen Versuchs ausgeschieden 315,5 ccm mit 3,3 g NaCl.

Harn ohne Eiweiss. b + c : frei von Zucker. d : Zuckerprobe positiv.

Bei der Section findet sich etwas Peritonealexsudat, welches 1,08 Proc. Eiweiss enthält:

Ueber die Resultate der Bestimmung des Hämoglobins im Gesamtblut sowie der Serumanalysen giebt die folgende Tabelle Aufschluss. Hinter den Werthen von Blut II enthält die 3. Columnne die Angabe, wieviel Procent des Werthes von I der von II beträgt (für Hb : 16,687 : 11,104 = 100 : 66,5). In der letzten Columnne stehen die Proc.-Werthe für Blut III, bezogen auf Blut I. In der untersten Reihe, welche die Gefrierpunkterniedrigung angiebt, ist natürlich statt der Proc.-Zahlen die Differenz zwischen I u. II resp. I u. III angegeben:

	Blut I	Blut II	Proc. von I	Blut III	Proc. von I
Hämoglobin . . .	16,687	11,104	66,5 Proc.	14,449	86,6 Proc.
Blutverdünnung ¹⁾ .	1 : 1,503		—	1 : 1,155	—
Trockensubstanz .	7,86	4,78	60,8 Proc.	5,86	74,6 Proc.
Spec. Gewicht . .	1023,9	1016,1	67,4 "	1018,6	77,8 "
Eiweiss	5,64	3,25	57,6 "	4,10	72,7 "
NaCl	0,660	0,640	97 "	0,647	98 "
Δ	— 0,610°	— 0,541°	— 0,069°	— 0,577°	— 0,033°

Die Analysenwerthe für die Harne b, c und d sind die nachstehenden. Die Kochsalzwerthe liegen den oben vermerkten Zahlen für den absoluten NaCl-Gehalt der betr. Portionen zu Grunde.

Harn	b	c	d
Spec. Gewicht	1011,7	1009,6	1008,3
NaCl	1,233	1,087	0,893

Status bei Entnahme von Blut II (12 h. 10 m.).

Aus den bisher angeführten Daten ist nun zu ermitteln, wie sich das Blut während des Einlaufs bis zur Entnahme von Blut II verändert hat. Um zu berechnen, wieviel die Zunahme der Blutmenge beträgt, also wieviel von dem Einlaufwasser sich noch in der Blutbahn befindet, muss man von dem Gehalt an einem Bestandtheil ausgehen, der während des Versuches die Blutbahn nicht verlässt. Dastre und Loye¹⁾ sind hierbei von dem Trockengehalt ausgegangen. Es ist selbstverständlich, dass auf diesem Wege ganz ungenaue Werthe erhalten werden, da während eines Versuches natürlich ein Austausch zwischen Blut und Gewebe stattfindet, der dann uncontrollirbar wird. Carl Ludwig legt in der Arbeit von Klikowicz³⁾ seiner Berechnung den Eiweissgehalt zu Grunde, da er sich nicht vorstellen kann, dass während des Versuches nennenswerthe Mengen von Eiweiss die Blutbahn verlassen oder umgekehrt. Er

1) Berechnet aus den Hämoglobinzahlen und bezogen auf die Concentration von Blut I = 1.

2) Dastre und Loye, a. a. O.

3) Klikowicz, Arch. f. [Anat. u.] Physiol. S. 518. 1886.

berechnet dann den Wassergehalt des Blutes aus dem Gesamteiweiss einerseits, sowie aus dem Eiweiss des Serums und der Körperchen andererseits, und findet bei beiden Rechnungsarten einigermaassen gleiche Werthe. Daraus wird auf die Zuverlässigkeit seiner Voraussetzung geschlossen. Nun scheint mir a priori die Annahme, dass Eiweiss die Blutbahn nicht verlassen kann, schon desshalb unzutreffend zu sein, weil ja Eiweiss in die Lymphe übergeht. Es wird sich aber in dem Folgenden auch direct zeigen lassen, dass und wieviel Eiweiss aus den Gefässen austreten kann. Deshalb habe ich die Annahme von dem constanten Eiweissgehalt der Berechnung nicht zu Grunde gelegt, sondern auf einen älteren, ebenfalls von Ludwig in der v. Brasol'schen Arbeit¹⁾ vorgeschlagenen Weg zurückgegriffen. Der einzige Blutbestandtheil nämlich, von dem man sicher ist, dass er während eines Versuches die Blutbahn nicht verlässt, ist (wenn man dafür sorgt, dass das Blut nicht lackfarben wird, was in meinen Experimenten nie der Fall war) das Hämoglobin, welches an die Blutkörperchen gebunden bleibt²⁾, und es erscheint deshalb als das sicherste, aus dem ermittelten Hämoglobingehalt auf die wechselnde Blutverdünnung zu schliessen.

Während des Einlaufs sind in den Körper eingeführt:

2205 ccm mit 13,36 g NaCl

Durch den Harn ausgeschieden 160 „ „ 1,90 „ „

Also sind im Moment II

noch im Körper geblieben 2045 ccm mit 11,46 g NaCl

Den folgenden Berechnungen liegt die Annahme zu Grunde, dass die ursprüngliche Blutmenge des Thieres 7 Proc. des Körpergewichts beträgt, also in diesem Falle 931 g. Nach dem ersten Aderlass von 46 hatte der Hund noch 885 g. Da der Hämoglobingehalt nach dem Einlauf von 16,687 auf 11,104 Proc. gesunken war, so berechnet sich daraus die Blutmenge x nach dem Einlauf im Moment II folgendermaassen:

$$x : 16,687 = 885 : 11,104$$

$$x = 1330.$$

Also aus 885 Blut I sind 1330 Blut II geworden. Differenz 445. Also sind von den im Körper gebliebenen 2045 ccm Kochsalzlösung 445 = 22 Proc. in der Blutbahn zurückgehalten und 1600 in die Gewebe getreten.

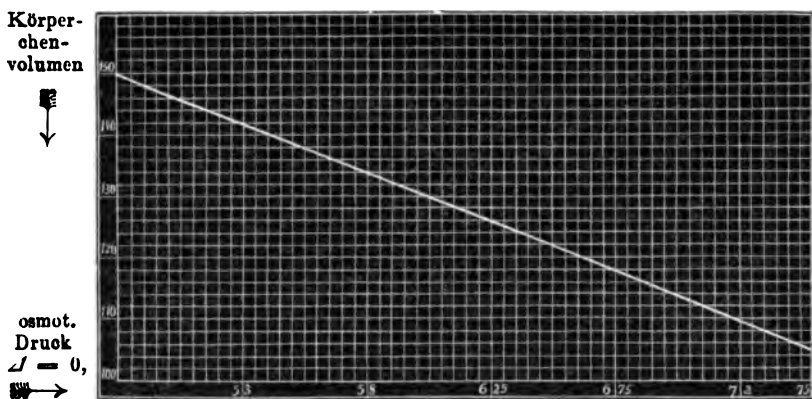
Diese Berechnung bezieht sich also bis hierher auf das Gesamtblut. Soll jetzt eine quantitative Bilanz für die Trockensubstanz, das Eiweiss und Kochsalz aufgestellt werden, so ist zu berücksichtigen, dass die diesbezüglichen Analysen nicht im Gesamtblut, sondern im Serum ausgeführt wurden. Es ist deshalb auch für diesen Theil der Berechnung die Menge des Serums zu Grunde zu legen. Nach Hohlbeck³⁾ enthält das Hundeblood im Mittel 36 Proc. Körperchen und 64 Proc. Serum. In 885 Blut I sind also 319 Körperchen und 566 Serum. Während des Versuchs sind hierzu 445 ccm Kochsalzlösung getreten. Diese haben sich nun nicht

1) Archiv f. [Anat. u.] Physiol. S. 224. 1884.

2) Bildung rothgefärbter Extravasate war niemals zu constatiren.

3) Hoppe-Seyler, Physiol. Chemie Bd. II. S. 447. 1881. — Neumeister, Physiol. Chemie. II. Aufl. S. 559.

gleichmässig auf Serum und Körperchen vertheilt, vielmehr ändert sich das Körperchenvolumen um viel weniger, als die Menge des Serums. Die Zahl der Blutkörperchen bleibt constant. Ueber die Volumsänderungen sind wir durch die Untersuchungen von Hamburger¹⁾ und Koeppe²⁾ aufgeklärt, welche feststellten, dass sich ihr Volumen mit dem wechselnden osmotischen Druck der Aussenflüssigkeit ändert, und Zahlenwerthe für diesen Vorgang feststellten. Nach den Zahlen in Hamburger's zuerst citirter Arbeit wurde nachstehende Curve construiert, welche die Aenderung des Blutkörperchenvolums als Function des osmotischen Druckes der Aussenflüssigkeit angibt und welche mit seinen späteren Zahlen und den neuesten von Koeppe angegebenen hinreichend übereinstimmt. Man sieht, dass die Curve innerhalb der hier in Betracht kommenden Schwankungen des osmotischen Druckes gradlinig verläuft.



Da die Gefrierpunkterniedrigung von Serum I $\Delta = -0,6100$, die von Serum II $\Delta = -0,541$ ist, so hat sich nach dieser Curve (die nur ein verkleinertes Abbild meines Originalen giebt) das Volumen der Körperchen im Verhältniss 129:140,5 geändert. Also aus 319 Körperchen I sind 347 Körperchen II geworden. Also beträgt die Menge des Serum II: 1330 (der Blutmenge) $- 347 = 983$. Es sind also aus 566 Serum I 983 Serum II geworden.

Jetzt lassen sich folgende quantitativen Berechnungen aufstellen:

566 Serum I enthalten	7,86	Proc. = 44,5 g	Trockensubstanz
445 Einlauf	0,606	" = 2,7	"
983 Serum II sollten enthalten	47,2	"	"
enthalten aber in der That	4,78	" = 47,0	"

Darnach wären aus der Blutbahn getreten 0,2 " ,
eine Grösse, welche natürlich innerhalb der Fehlergrenzen liegt.

Hierbei fällt auf den ersten Blick auf, dass 566 Serum I + 445 Einlauf nicht 1011, sondern nur 983 Serum II gebensollen. Diese Diffe-

1) Hamburger, Centralblatt f. Physiol. 1893. S. 164. — Arch. f. [Anat. u.] Physiol. S. 317. 1898.

2) Koeppe, Arch. f. [Anat. u.] Physiol. S. 504. 1899.

renz ist bedingt dadurch, dass (347—319) 28 ccm Wasser in die Körperchen getreten sind. Die Annahme, dass diese ihre Trockensubstanz im Serum gelassen und nicht mit in die Körperchen genommen haben, entspricht allen Erfahrungen über die osmotischen Verhältnisse der Erythrocyten. Sollte trotzdem ein Bruchtheil der Trockensubstanz auf diese Weise das Serum verlassen haben, so wird dadurch nur ein minimaler Fehler bedingt.

566 Serum I	enthalten	5,64 Proc. =	31,92 g	Eiweiss
445 Einlauf	"	0	—	"
983 Serum II sollten	"		31,92	"
enthalten aber in der That	3,25	=	31,98	"
Differenz			0,06	"

566 Serum I	enthalten	0,660 Proc. =	3,74 g	NaCl
445 Einlauf	"	0,606	=	2,70
983 Serum II sollten	enthalten		6,44	"
enthalten aber nur	0,640	=	6,30	"
Also aus der Blutbahn getreten			0,14	"

Diese letztere Berechnung über den Kochsalzgehalt giebt uns nur Aufschluss, dass zu wenig NaCl im Blute ist, nicht aber, wohin die fehlende Menge getreten ist. Denn die 160 ccm während des Einlaufs entleerten Harnes, enthalten nicht dieselbe proc. Menge, wie die Einlaufsflüssigkeit. Wäre dieses der Fall, so müssten mit dem Harn 0,606 Proc. = 0,97 g NaCl ausgeschieden sein. Statt dessen beträgt die Kochsalzmenge im Harn 1,90 g. Es sind also 0,93 g mehr secernirt, also der Einlaufslösung entspricht. Trotzdem also 0,93 g mehr durch die Niere aus der Blutbahn gegangen sind, findet sich im Blute doch nur ein Fehlbetrag von 0,14 g. Es sind also $0,93 - 0,14 = 0,79$ g NaCl in der Blutbahn retinirt und nicht ihrem zugehörigen Wasser in die Gewebe gefolgt.

Status bei Entnahme von Blut III (1 h. 4 m.).

Die Berechnung erfolgt hier nach denselben Principien, wie oben für Moment II.

Im Moment II betrug die Blutmenge 1330. Davon sind durch den Aderlass II entfernt 47. Es bleiben also 1283. Der Hämoglobingehalt ist von 11,104 Proc. im Moment II auf 14,449 Proc. im Moment III gestiegen. Danach lässt sich die Blutmenge x im Moment III berechnen:

$$x : 11,104 = 1283 : 14,449$$

$$x = 986.$$

Die Blutmenge hat also um $(1283 - 986 =) 297$ abgenommen. Davon sind durch den Harn 156 ausgeschieden. Es sind also noch in die Gewebe getreten 141. Bis zu Moment II waren schon 1600 in die Gewebe gegangen. Jetzt sind also im Ganzen 1741 ccm Wasser von dem Eingelaufenen noch in den Geweben.

Im Moment II waren im Körper (s. o.)	2045 ccm mit 11,46 g NaCl
Bis zu Mom. III sind mit d. Harn ausgeschieden	156 " " 1,40 " "
Also sind im Moment III noch im Körper	1889 " " 10,06 " "
Davon in den Geweben	1741 " "
Also noch im Blut	148 "

Dass diese Berechnung stimmt ergibt sich aus folgendem: Die Blutmenge III: $986 + 47$ (der Menge des Aderlasses II) vermindert um 148, der oben berechneten Wassermenge, ergibt genau 885, d. h. der ursprünglichen Blutmenge nach Aderlass I.

Es folgt die Berechnung des Körpervolums: Nach dem Aderlass II sind statt 319 nur noch 302 der ursprünglichen Körperchen vorhanden. Da die Gefrierpunkterniedrigung des Serums statt $-0,610^{\circ}$ nur noch $-0,577^{\circ}$ beträgt, so hat sich das Körpervolumen (s. Curve S. 76) im Verhältniss 129 : 134,5 geändert, beträgt also jetzt 315.

Das Serum II war schon durch den Aderlass II von 983 auf 953 gesunken. Jetzt beträgt es aber nur noch 671 (nämlich der Differenz zwischen Gesamtblutvolumen 986 minus dem Körpervolumen 315).

Die quantitative Bilanz wird jetzt wieder wie oben berechnet:

953 Serum II enthalten	45,6 g Trockensubstanz
671 " III "	39,5 " "
Verlust	6,1 " "
durch den Harn an NaCl verloren	1,4 " "
Also in die Gewebe getreten	4,7 ¹⁾ g "

953 Serum II enthalten	31,0 g Eiweiss
671 " III "	27,6 " "
Also in die Gewebe getreten	3,4 " "

Es haben demnach 11 Proc. des gesammten Serumeiweisses die Blutbahn verlassen.

953 Serum II enthalten	6,11 g NaCl
671 " III "	4,36 " "
Verlust	1,75 " "
Verlust durch den Harn	1,40 " "
Also in die Gewebe getreten	0,35 " "

Aus Vorstehendem ersieht man, dass der grösste Werth darauf gelegt wurde, nicht nur die procentigen Veränderungen der Blut-

1) Dieser Werth ist etwas zu hoch, weil ja ausser NaCl auch noch andere Trockensubstanz durch den Harn ausgeschieden wurde. Deshalb ist in anderen Versuchen auch die Trockensubstanz des Harnes gesondert bestimmt worden (Versuch 11—15).

menge und der einzelnen Bestandtheile festzustellen, sondern vor allem über die absoluten Werthe ins klare zu kommen, zu ermitteln, wie viel g von dem eingeführten Wasser und Salz in der Blutbahn, wieviel im Gewebe und wieviel im Harn sei und in welcher Richtung sich demnach die Blutbestandtheile und die eingeführten Stoffe zwischen Blut und Gewebe bewegt haben. Es wurde damit dem Vorgange von Ludwig gefolgt, der wenigstens für das Wasser und für die eingeführten Substanzen, Zucker (v. Brasol a. a. O.) und Na_2SO_4 (Klikowicz a. a. O.) absolute Zahlen berechnete. Dass es sehr schwierig ist, aus reinen Procentenwerthen auf die oben skizzirten Fragen zu antworten, dürfte klar sein und es liessen sich manche Belege irrthümlicher Schlüsse aufzählen, die auf rein procentualen Berechnungen beruhen. Auch einzelne von den hier angeführten Versuchsprotokollen zeigen dasselbe; z. B. steigt in dem oben berechneten Versuch 10 der Eiweissgehalt des Serum von Moment I bis zu Moment III von 3,25 Proc. auf 4,10 Proc. und trotzdem sind 11 Proc. der gesammten Eiweissmenge aus der Blutbahn getreten.

Die Sicherheit der verschiedenen durch die Berechnung gewonnenen Resultate ist natürlich eine verschiedene, weil sie auf Voraussetzungen beruhen, deren Genauigkeit nicht die gleiche ist. Die Angaben über die procentige Zusammensetzung des Blutes und Harnes, sowie über die absoluten Mengen des durch die Nieren ausgeschiedenen Wassers und Kochsalzes beruhen ausschliesslich auf den Analysen und besitzen deshalb die grösste (d. h. innerhalb der Analysenfehler absolute) Genauigkeit. Die Ermittlungen über die Schwankungen der Blutmenge, über die Vertheilung des Einlaufwassers zwischen Blut und Gewebe, sowie die Richtung des Wasserstroms zwischen Blut und Gewebe beruhen ausserdem noch auf der Annahme, dass die ursprüngliche Blutmenge des Thieres 7 Proc. des Körpergewichts betrage. Mit dieser Annahme dürfte man der Wahrheit jedenfalls sehr nahe kommen, wie alle guten Bestimmungen gezeigt haben. Jedoch lässt sich nachweisen, dass selbst, wenn man der Berechnung eine weit höhere Blutmenge, z. B. 10 Proc. des Körpergewichts zu Grunde legt, ein Werth, der jedenfalls zu hoch ist, sich dann trotzdem die Resultate nicht so wesentlich ändern, dass die Schlussfolgerungen über den Stoffaustausch und besonders seine Richtung dadurch wesentlich beeinflusst werden. In der folgenden Tabelle sind die Werthe angegeben, die sich für eine Blutmenge von 7 Proc. und eine solche von 10 Proc. in dem oben berechneten Versuch 10 ergeben würden:

	7 Proc.	10 Proc.
Moment II: Wasser in den Geweben	1600	1399
Trockensubstanzverlust	— 0,2	— 0,3
Eiweissdifferenz . . .	+ 0,06	+ 0,02
Kochsalzretention . . .	+ 0,79	+ 0,72
Moment II: Wasser in den Geweben	1741	1676
Trockensubstanzverlust .	— 4,7	— 7,6
Eiweisverlust	— 3,4 = 11 %	— 5,0 = 11 % ¹⁾
Kochsalzverlust	— 0,35	— 1,16

Man sieht aus dieser Tabelle, dass selbst bei Annahme einer ganz abnormen Blutmenge das Resultat im Wesentlichen un geändert bleibt, indem für Trockensubstanz, Eiweiss und NaCl sich nur wenig differirende Werthe ergeben und was das Wichtigste ist, die Vorzeichen der Werthe, also die Richtung des Austausches zwischen Blut und Gewebe, sich nicht ändert.

Für die Berechnung der absoluten Zahlen für Trockensubstanz, Eiweiss und Kochsalz in Blutserum, kommt dann noch eine zweite Voraussetzung dazu, nämlich dass die Menge der Blutkörperchen im Blute 36 Proc. beträgt.²⁾ Es sind also die Resultate dieser Berechnungen am wenigsten sicher. Immerhin ist die Wahrscheinlichkeit, dass die Annahme das Richtige trifft, eine grosse und es erschien jedenfalls zweckmässiger, eine solche Verhältnisszahl zu Grunde zu legen, als sie bei jedem Versuche besonders zu ermitteln, wie es Ludwig gethan hat. Die hierzu nöthige Blutmenge (z. B. 160 ccm bei einem 5,5 kg schweren Hunde³⁾) ist eine so grosse, dass ihre Entnahme jedenfalls viel erheblichere Versuchsfehler einführt, als sie durch obige Annahme vom Blutkörperchenvolumen bedingt werden. Immerhin ist in dem Folgenden darauf Rücksicht genommen worden, aus diesen letzteren Resultaten nur dann Schlüsse zu ziehen, wenn die erhaltenen Werthe grosse Ausschläge anzeigten und wenn eine Mehrzahl von Experimenten in demselben Sinne sprach. (Sämmtliche in Nachstehendem gezogenen Folgerungen, die sich auf die Diurese beziehen, gründen sich nur auf die Analysenwerthe und nicht auf eine der beiden letztgenannten Voraussetzungen.)

Auf die oben durchgeführte Art sind alle Versuche berechnet worden. Im Anhang sind die Resultate dieser Auswerthung bei jedem einzelnen Versuchsprotokoll angegeben und dort nachzusehen,

1) Der Procentverlust ist hier beidemale der gleiche trotz der verschiedenen absoluten Werthe, weil natürlich auch die Gesamteiweissmenge bei den Berechnungsarten eine verschiedene ist.

2) Hohlbeck, a. a. O.

3) Klikowicz, a. a. O. Versuch Nr. 1.

während in den folgenden Abschnitten nur die gemeinsamen Ergebnisse besprochen werden.

IV. Versuchsergebnisse.

1. Controllversuche: Aenderung der Blutbeschaffenheit durch kleine Aderlässe. Da zu Beginn der Versuche und bei einem Theil derselben auch in deren Verlaufe den Hunden Aderlässe gemacht wurden, so war zunächst festzustellen, ob hierdurch an sich schon Blutveränderungen gesetzt werden, welche die Deutung der Blutanalysen nach den Infusionen erschweren, bezw. ihre Resultate verdecken können. Von grossen Blutentnahmen ist es bekannt¹⁾, dass die späteren Portionen verdünnter sind, als die im Anfang entnommenen, da Gewebswasser in die Blutbahn nachströmt. Hier jedoch handelt es sich um weit kleinere Eingriffe.

Es wurden an 3 Hunden, die auf die gleiche Weise, wie oben (S. 71) angegeben, morphinisiert waren, je ein Aderlass gemacht. Die Thiere blieben dann eine Stunde, d. i. die durchschnittliche Dauer der Infusionsversuche, ruhig liegen, worauf ihnen eine zweite Blutprobe zum Vergleich entnommen wurde. Das Nähere, wie die Analysenergebnisse sind aus den Versuchsprotokollen No. 1—3 (S. 104) zu ersehen.

Es ergibt sich das überraschende Resultat, dass bei Aderlässen, welche 8 Proc. der ursprünglichen Blutmenge nicht übersteigen (Versuch 1—2) das Blut nicht verdünnter, sondern vielmehr um ein wenig concentrirter wird. Der Gehalt an Hämoglobin im Gesamtblut, sowie an Trockensubstanz und Eiweiss im Serum werden in der zweiten Blutprobe etwas höher gefunden, als in der ersten (bis 109,9 Proc.). Der Kochsalzgehalt bleibt dabei ungeändert. [Der osmotische Druck blieb einmal ungeändert (Differenz 0,002^o), einmal war er niedriger (Differenz 0,027^o)]. Mit andren Worten, es hat ein Verlust an einer salzhaltigen Flüssigkeit in Harn oder Gewebe hinein stattgefunden, so dass der Gehalt des Blutes an Körperchen und an Serumeiweissen procentisch stieg. Da die Ausschläge, welche sich nach Infusionen ergeben, stets in umgekehrter Richtung liegen, als diese quantitativ ziemlich geringen Blutveränderungen, die durch den Aderlass bedingt sind, so kann durch die Wirkung der Aderlässe nicht etwas vorgetäuscht werden, was fälschlich der Infusionswirkung zugeschrieben werden könnte. Vielmehr sind die Ausschläge nach Kochsalzinfusion dann a fortiori beweisend.

1) Regeczy, Pflüger's Archiv Bd. XXXVII. S. 73. 1885.

Archiv f. experiment. Pathol. u. Pharmacol. Bd. XLIV.

Grössere Aderlässe als 8 Proc. der Blutmenge scheinen nicht so grosse Sicherheit zu geben. Wenigstens fand ich in Versuch 3 nach Entnahme von 8,5 Proc. Blut eine Abnahme der procentischen Hämoglobinmenge und des Kochsalzgehaltes, so dass hier schon die Grenze für unschädliche Aderlässe überschritten zu sein scheint.

Es wurde deshalb bei den Experimenten nicht mehr wie 8 Proc. der Blutmenge entnommen, meist sogar noch weniger (minimo 2 Proc. in No. 11). Nur bei einem der ersten Versuche (No. 6) wurde ein etwas grösserer Aderlass gemacht (8,9 Proc.). Doch stimmen die Resultate mit denen der andren Versuche so gut überein, dass ein irgendwie erheblicher Fehler nicht eingeführt zu sein scheint.

2. Resultate nach Einlauf von Kochsalzlösung.

Es sind in Folgendem die Ergebnisse der Analysen und Berechnungen kurz zusammengestellt, indem die Aenderungen, welche die Blutzusammensetzung erfährt, die Wanderung des Wassers, Kochsalzes und Eiweisses, sowie die Diurese getrennt besprochen werden.

a. Diurese.

Zunächst soll hier die Harnausscheidung nach Einfuhr von verdünnter Kochsalzlösung besprochen werden. Die Salzdiurese nach concentrirter NaCl-Lösung wird weiter unten behandelt.

Nach Infusion von Kochsalzlösung, gleichgiltig, ob in 0,9 Proc., 0,6 Proc. oder 0,44 Proc. enthielt, tritt jedesmal eine starke Diurese auf. Dieselbe erreichte sehr bedeutende Werthe, einmal (No. 6) stieg sie auf 115 ccm in 10 Minuten nach Einlauf von 0,9 Proc. NaCl; ein andres Mal (No. 9) sogar auf 130 ccm in 10 Minuten nach Einlauf von 0,6 NaCl. Für Hunde von 8,2 bzw. 9,9 kg sind diese als ganz ausserordentlich hohe Werthe zu bezeichnen.¹⁾ Soweit mir die Litteratur bekannt ist, dürfte es sogar die grösste bis jetzt beim Hund beobachtete Diurese sein. Dabei stellte sich gewöhnlich das Verhältniss heraus, dass die Diurese, solange der Einlauf dauerte, continuirlich anstieg. Nach Schluss der Infusion sank sie entweder sofort wieder ab, oder aber es stieg die Ausscheidung in den ersten 10 Minuten noch weiter, um dann auch zu fallen. 3 Stunden nach Schluss des Einlaufs war die Harnmenge zumeist wieder bis oder fast bis zur Norm zurückgekehrt. Die während eines solchen bis zum Schluss der Diurese fortgeführten Versuches geförderte Harnmenge schwankte natürlich sehr. Die niedrigste Ausscheidung war 504 ccm (in No. 11) bei einem Hunde von 25 kg, die höchste

1) Die Niere secernirte hier 1,4, bzw. 1,3 ccm pro Minute und Kilogramm.

1068 ccm (in No. 9) bei einem 9,9 kg schweren Thiere. Es wurde hier binnen 4 Std. 40 Min. mehr als $\frac{1}{10}$ des Körpergewichts ausgeschieden. Es ist nun auffallend, dass die Diurese stets stark sank oder bis zur Norm zurückkehrte, während noch ein beträchtlicher Theil des eingeführten Wassers im Körper war. Im Versuch 9 z. B. betrug die Normalsecretion vor dem Einlauf 5,8 ccm in 10 Minuten. Als sie am Schluss des Experimentes wieder auf 6,0 ccm gesunken war, befanden sich noch 1022 ccm des Einlaufs im Körpers.¹⁾ In andren Fällen, z. B. in Versuch 11, wo die Normalsecretion 1 ccm betragen hatte, sank die Diurese am Schluss allmählich auf Werthe zwischen 4,5 und 8,0 ccm und hielt sich längere Zeit auf dieser geringen Höhe, während im Körper noch 1655 ccm des Infusionswassers geblieben waren. Was den Beginn der Diurese betrifft, so kann ich die Angabe von Dastre und Loye²⁾, dass erst soviel Wasser eingelaufen sein müsse, als der Blutmenge des Thieres entspricht, nicht bestätigen. Die Diurese begann z. B. im Versuch 11, in welchem die Einlaufsgeschwindigkeit eine ebenso niedere war, wie in ihren Versuchen, schon nach Einfuhr von 375 ccm, während die Blutmenge 1750 betrug. Wurde grössere Einlaufsgeschwindigkeit angewandt, so beginnt die Harnfluth schon nach wenigen Minuten, so z. B. in Versuch 10 nach 4 Minuten und Einlauf von 240 ccm bei einer Blutmenge von 931 ccm.

Bestimmte Beziehungen zwischen der Concentration der Einlaufsflüssigkeit und der Stärke der Diurese haben sich nicht ergeben. Bei 0,9 Proc., 0,6 Proc. und 0,44 Proc. NaCl schwanken die Harnausscheidungen ungefähr um die gleichen Werthe. Was das Verhältniss der Diurese zur Einlaufsgeschwindigkeit betrifft, so ergibt sich, dass die höchsten Werthe (115 und 130 ccm in 10 Minuten) bei den grössten Einlaufsgeschwindigkeiten (4,5 und 3,5 ccm pro Minute u. kg) vorkamen. Sonst jedoch lassen sich keine Gesetzmässigkeiten erkennen. Vielmehr zeigten die Experimente mit geringster Einlaufsgeschwindigkeit durchaus nicht die kleinsten Diuresen (No. 11 und 12).

Wie schon oben erwähnt, waren die Nieren in keinem Falle im Stande, die eingeführten Wassermengen zu bewältigen. Während in die Vene eine bestimmte Menge Kochsalzlösung einlief, wurde im Harn in derselben Zeit nur ein Bruchtheil ausgeschieden. Die folgende Zusammenstellung zeigt, wieviel von dem Eingeführten während der Dauer des Einlaufs durch die Niere fortgeschafft

1) Ueber deren Verbleib vgl. den folgenden Abschnitt.

2) Dastre und Loye, a. a. O.

worden ist und zwar sind die Zahlen, um Vergleichswerthe zu schaffen, pro Minute und Kilogramm berechnet.

TABELLE I.

Versuchsnummer	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Einlaufgeschwindigkeit pro Minute und Kilogramm	3,5	4,5	3,3	3,5	3,5	3,0	1,0	0,97	3,3
Ausgeschieden pro Minute und Kilogramm	0,2	0,9	0,2	0,4	0,5	0,2	0,1	0,3	0,3
Procent	6	20	6	11	14	7	10	31	9

Man sieht, dass die Niere bei diesen hochgradigen Diuresen doch nur etwa 0,1—0,9 cem pro Minute und Kilogramm im Durchschnitt während der Dauer des Einlaufs befördert. [Dass sie zeitweise ihre Leistungen auf 1,3—1,4 cem pro Minute und Kilogramm steigern kann, ist schon oben erwähnt.] Sie bleibt aber hinter den eingeführten Mengen weit zurück (zwischen 6 und 31 Proc. des Eingelaufenen) und es resultirt demnach eine starke Ueberladung des Körpers mit Flüssigkeit. Auch hier lassen sich feste Beziehungen zwischen Concentration der Salzlösung und Einlaufgeschwindigkeit nicht feststellen.

Die nähere Auswerthung der Diurese, besonders die Mehrausscheidung gegen die Norm und ihr Verhältniss zur Normalausscheidung ergibt sich aus folgender Tabelle, deren specielle Discussion hier unnöthig erscheint, da sie ohne weiteres verständlich sein dürfte und sich Gesetzmässigkeiten nicht ergeben haben.

TABELLE II.

Nr.	Concentr. der NaCl- Lösung	Einlauf- menge in Proc. des Gewichtes	Einlauf- geschwin- digkeit pro Minute und Kilog.	Mehrausscheidung gegen die Norm		Wieviel höher ist die Maxi- maldiurese als die Normal- secretion?	Maximale Diurese in 10 Minuten in cem
				bis zu Moment II	bis zu Mo- ment III		
4	0,9	12	2,1	—	—	—	47
5		24	3,5	—	—	—	24
6		11	4,5	179	—	96 mal	115
7	0,6	20	3,3	183	—	∞	61
8		20	3,5	240	632	136 mal	68
9		22	3,5	358	911	22 mal	130
10		17	3,0	154	304 ¹⁾	35,5 mal	38,5
11		8,6	1,0	224	477	57,5 mal	57,5
12	0,44	6,5	0,97	263	461	25 mal	81
13		19	3,3	209	380 ¹⁾	36 mal	72
14		—	—	30	44	6 mal	32
15	35,0	—	—	10	46	3 mal	15

1) Moment III ist nicht am Schluss, sondern während des Abklingens der Diurese.

Es soll hier gleich auch die Ausscheidung des NaCl durch den Urin mit besprochen werden. Ueber den procentigen Gehalt des Urins giebt folgende Tabelle Aufschluss:

TABELLE III.

Nr.	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
Conc. des Harnes b	1,011	0,967	0,833	0,753	0,993	1,12	1,233	1,19	0,613	0,933	1,28	1,193
Conc. des Harnes c	1,021	0,736	0,752	0,367	0,753	0,76	1,087	1,053	—	0,640	—	—
Conc. des Harnes d	—	—	—	—	0,767	0,80	0,993	1,027	0,407	0,573	1,63	1,453
Conc. des Einlaufs	0,9			0,6						0,44	35,0	

Man sieht, dass sich die Kochsalzconcentration mit der Diurese in dem Sinne ändert, dass auf der Höhe dieser (Harn c) der procentige Gehalt an Kochsalz abnimmt (Ausnahme-Versuch 4, wo es so gut wie constant bleibt). Der Harn, welcher während des Einlaufs, also während der steigenden Diurese, secernirt wird (Harn b), enthält bei Infusion von verdünnten Salzlösungen stets höhere Kochsalzprocente als der während der abnehmenden Diurese (Harn d) ausgeschiedene. Man kann also nicht sagen, dass der procentige Kochsalzgehalt nur umgekehrt der Stärke der Diurese proportional ist. Auch von dem Kochsalzgehalt des Blutes besteht dabei keine deutliche Abhängigkeit. So steigt in Versuch 12 der procentige Kochsalzgehalt des Blutes continuirlich (vgl. Protokoll S. 118). Dabei enthalten die während der steigenden Diurese in 70 Minuten entleerten 285 ccm Harn 0,613 Proc. NaCl, während die 250 ccm, die von da bis zum Schluss der Diurese in 160 Minuten entleert wurden, nur 0,407 Proc. NaCl aufweisen. Hier müssen also noch besondere Eigenschaften der functionirenden Niere mitspielen.

In der folgenden Tabelle ist verzeichnet, wieviel Procent von dem eingeführten Wasser und Kochsalz im Moment II und III durch den Harn ausgeschieden ist.

Es ergibt sich hieraus zuerst die Thatsache, dass die Diurese viel eher aufhört, als die gesammte NaCl-Menge aus dem Körper verschwunden ist. In Versuch 8 sind erst 41, in Versuch 9 72 Proc. davon ausgeschieden. Es ist also am Schluss der Diurese nicht nur noch sehr viel Wasser, sondern auch noch viel Kochsalz im Körper vorhanden. Vergleicht man nun, wieviel Wasser und wieviel Kochsalz auf der Höhe und am Schluss der Diurese den Körper verlassen haben, so sieht man, dass in den Versuchen,

in welchen 0,9 Proc. NaCl einlief, ungefähr ein gleicher Bruchtheil von Wasser und Kochsalz den Körper verliess (in Versuch 4 etwas mehr Kochsalz, in Versuch 6 etwas mehr Wasser, in Versuch 5 ungefähr gleichviel). In den Experimenten mit verdünnten Lösungen (0,6 und 0,44 Proc.) dagegen wurde procentisch stets mehr, manchmal beträchtlich viel mehr Kochsalz ausgeschieden als Wasser (z. B. in Versuch 10, Moment 2, das doppelte). Dasselbe konnte man auch aus Tab. 3 ersehen, da der Kochsalzgehalt dieser Harne stets viel höher ist, als der des Einlaufwassers.¹⁾ Das heisst mit andren Worten, dass die Diurese unzweckmässig arbeitet, indem sie bei Einfuhr verdünnter Lösungen einen relativ concentrirten Harn producirt und demnach bewirkt, dass die im Körper zurückbleibende Lösung in Wirklichkeit noch verdünnter ist, als sie ursprünglich einlief.²⁾ Die Unterschiede sind oft ganz beträchtliche; z. B. haben am Schluss des Versuchs 11 24 Proc. des eingeführten Wassers, dagegen schon 44 Proc. des Kochsalzes den Körper verlassen. Es befinden sich danach noch im Körper 1641 ccm mit 6,98 g NaCl, also eine 0,43 proc. Lösung, während die Concentration des Einlaufs 0,58 Proc. NaCl betrug.

TABELLE IV.

Nummer	Concentr. der NaCl- Lösung	Bis zu Moment II			Bis zu Moment III		
		sind ausgeschieden in			Procent der Einlaufsmenge		
		Zeit	H ₂ O	NaCl	Zeit	H ₂ O	NaCl
4	0,9	55'	15,0	17,0			
5		70'	5,5	5,6			
6		25'	19,7	16,6			
7	0,6	60'	7,2	7,9			
8		58'	11,0	17,5	240'	28	41
9		70'	18,4	30,9	270'	49	72
10		60'	7,3	14,2	120'	14 ³⁾	25 ³⁾
11		90'	10,4	20,7	270'	24	44
12	0,44	70'	36,3	39,1	230'	68	62
13		60'	9,8	18,8	100'	18 ³⁾	29 ³⁾
14	35,0	20'	—	5,6	70'	—	13,6
15		10'	—	2,1	110'	—	16,3

1) Eine Ausnahme macht nur Versuch 12, in welchem in der zweiten Hälfte bis Moment III verhältnissmässig weniger NaCl als Wasser ausgeschieden wird (vgl. Tabelle III und IV).

2) Es wird sich nachher für die Diurese nach concentrirter Kochsalzlösung zeigen, dass — wie auch schon Dreser (Archiv f. experiment. Pathol. u. Pharmacol. Bd. XXXIX. S. 303. 1892) betont hat — hierbei eine umgekehrte Unzweckmässigkeit eintritt.

3) Moment III ist nicht am Schluss, sondern während des Ausklingens der Diurese.

Im Vergleich zur Diurese nach verdünnten Lösungen wird nach Injection von 25 ccm concentrirter Kochsalzlösung, welche 6 bis 15 Minuten dauert, bei Hunden von 11—12 kg eine viel geringere Harnfluth hervorgerufen. Das Maximum war einmal 32 ccm, einmal nur 15 ccm in 10 Minuten, also viel niedriger, als die oben verzeichneten Werthe nach verdünnten Lösungen. Die Diurese steigt dabei nur solange die Infusion dauert, dann sinkt sie langsam bis zur Norm zurück. Die Secretionssteigerung dauerte nur 60 bis 110 Minuten. Die ganze dabei geförderte Harnmenge betrug nicht mehr als 83 und 101 ccm. In dem einem Falle wurden 44 ccm, im andren 46 ccm mehr ausgeschieden, als der Norm entsprach. Im Höhepunkt der Diurese war die in 10 Minuten producierte Menge nur 6 resp. 3 mal grösser, als nach der Vorperiode zu erwarten war (Tab 2). Der geförderte Harn war kochsalzreich und zwar wuchs der Gehalt an NaCl mit der Dauer der Diurese (z. B. von 1,28 auf 1,63 Proc. in Versuch 14 Tab. III). Hierzu ist zu bemerken, dass die erste Portion dem stark diuretischen, die späteren dem langsamer secernirten Urin entstammten, so dass also der höhere Kochsalzgehalt der letzteren mit der geringeren Secretionsgeschwindigkeit in Zusammenhang stehen kann. Da mit dem Sinken der Harnfluth auch die Concentration des Kochsalzes im Blute etwas abnahm, so kann die höhere Concentration der späteren Harne durch einen Wechsel in der Concentration des NaCl im Blute nicht bedingt sein.

Im Allgemeinen muss auch hier die Diurese als eine innerhalb der Beobachtungszeit wenig wirksame angesehen werden. Es waren, als die Harnfluth ganz zurückgegangen war, erst 13,6 resp. 16,3 Proc. der eingeführten Salzmengen aus dem Körper herausbefördert (Tab. 4). Auch hier wird der Zustand eigentlich durch die Nierenthätigkeit, wenigstens Anfangs nur verschlimmert. Denn statt der eingeführten (35 Proc.) wird durch den Urin eine stark verdünnte NaCl-Lösung ausgeschieden (1,2—1,6 Proc.). Es bleibt also eine grosse Salzmenge im Körper und dazu wird noch Wasser entzogen. Ist dieses geschehen, so hört die Steigerung der Nierenthätigkeit auf und die weitere Ausscheidung erfolgt viel langsamer.

Zum Schluss soll noch kurz auf das Auftreten von Zucker im Urin bei den Infusionen eingegangen werden. In einer Reihe von Versuchen blieb der Harn dauernd zuckerfrei. In einzelnen (8, 9, 10, 13) treten in dem vor dem Einlauf zuckerfreien Harne Spuren oder deutlich erkennbare Mengen Zuckers auf. Es handelt sich hier-

bei um die von Bock und Hoffmann¹⁾ beschriebene Glykosurie nach Kochsalzinfusion. Eine andere Genese haben stärkere Glykosurien, welche bei vorher nicht zuckerharnenden Thieren nach der Morphininjection²⁾ auftreten. Hier war natürlich auch schon die vor dem Einlauf gewonnene Harnprobe stark zuckerhaltig (Vers. 12, 14, 15) und die hochgradige Zuckerausscheidung dauerte während des Versuches an: in Versuch 12 enthielten 285 ccm Harn während der Infusion 1,09 Proc. und 249,5 ccm nach der Infusion 0,8 Proc. Zucker. Während des ganzen Versuches werden demnach 5,1 g Zucker ausgeschieden.

6. Vertheilung des Einlaufwassers zwischen Blut und Gewebe.

Dastre und Loye³⁾ konnten bereits bei ihren Versuchen, in denen sie physiologische Kochsalzlösung sehr langsam infundirten, feststellen, dass ein grosser Theil des Einlaufwassers die Blutbahn rasch verlässt und in die Gewebe tritt. Sie berechnen aus der Veränderung des Trockengehaltes des Blutes — ein Verfahren, auf dessen Ungenauigkeit weiter oben hingewiesen wurde —, dass etwa $\frac{3}{4}$ der eingeführten Flüssigkeitsmenge in die Gewebe tritt und nur $\frac{1}{4}$ mit dem Blute kreist. Auch aus den hier mitgetheilten Versuchen ergibt sich dieselbe Thatsache, nur werden, entsprechend den abweichenden Versuchsbedingungen und der Berechnungsart, andere Zahlenwerte für die Vertheilung gefunden. Da im vorigen Abschnitt die Wasserausscheidung durch die Nieren bereits besprochen ist, so wird im Folgenden nur auf die Vertheilung des im Körper zurückgebliebenen Wassers eingegangen.

Hierüber giebt die Tabelle V Aufschluss.

Man sieht, dass im Moment II, d. h. auf der Höhe der Diurese, der Hämoglobingehalt (Col. 7) in allen Fällen stark gesunken ist. Der höchste Grad der Blutverdünnung (Col. 9) wurde bei Einlauf von 0,9 Proc. Kochsalzlösung in Versuch 5 erreicht, hier war die Blutmenge mehr als verdoppelt. Im Allgemeinen ist nach Infusion von 0,9 und 0,6 proc. Lösungen auf der Höhe der Diurese das Blut etwa auf das $1\frac{1}{2}$ fache verdünnt (Vers. 4, 6—10). Etwas niedriger (ca. $1\frac{1}{3}$) ist die Verdünnung bei 0,44 proc. NaCl-Lösung. Im Versuch 11 und 12, in denen die Einlaufgeschwindigkeit (Col. 3) eine viel geringere war, ist auch die Blutverdünnung eine geringere (ca. $1\frac{1}{4}$).

1) Bock und Hoffmann, Archiv f. Anat. u. Physiol. S. 550. 1871.

2) Seegen, Centr. f. med. Wiss. 1888. Nr. 14 und 15.

3) Dastre und Loye, a. a. O.

TABELLE V.

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
Nummer	Concentration der NaCl-Lösung	Einlaufgeschwindigkeit	Einlaufmenge in Proc. des Gewichtes	Im Blut im Moment		Hb-Gehalt im Moment		Blutverdünnung im Moment		Wasserbewegung				Im Moment III im Gewebe
				II	III	II	III	II	III	Moment II		Moment III		
										aus dem Blut	in das Blut	aus dem Blut	in das Blut	
4	0,9 ⁰ / ₀	2,1	12	34 ⁰ / ₀	—	66 ⁰ / ₀	—	151	—	739	—	—	—	—
5		3,5	24	35 =	—	46 =	—	218	—	1115	—	—	—	—
6		4,5	11	29 =	—	71 =	—	141	—	532	—	—	—	—
7	0,6 ⁰ / ₀	3,3	20	23 =	—	62 =	—	163	—	1817	—	—	—	—
8		3,5	20	17 =	2,5	68 =	98	146	102	1703	—	—	98	1605
9		3,5	22	19 =	7	66 =	91	152	110	1435	—	—	413	1022
10 ¹⁾		3,0	17	22 =	8 ¹⁾	67 =	87 ¹⁾	150	116 ¹⁾	1600	—	141	—	1741 ¹⁾
11		1,0	8,6	20 =	0	81 =	101	123	99	1536	—	119	—	1655
12	0,44 ⁰ / ₀	0,97	6,5	36 =	12	82 =	97	123	103	320	—	—	101	219
13 ¹⁾		3,3	19	13 =	5 ¹⁾	74 =	90 ¹⁾	136	111 ¹⁾	1768	—	± 0	—	1768 ¹⁾
14		—	—	—	—	91 =	93	110	107	—	94	—	34	—128
15	35,0 ⁰ / ₀	—	—	—	—	77 =	94	131	107	—	215	81	—	—134

Beim Blick auf Colonne 11 und 12, welche die Richtung der Wasserbewegung zwischen Blut und Gewebe angiebt, sieht man, dass hierbei stets ein sehr bedeutender Austritt des Wassers aus der Blutbahn in die Gewebe stattgefunden hat. Anders liegen die Dinge bei der Einfuhr concentrirter Salzlösungen (Vers. 14 u. 15). Hier kommt es (v. Brasol, Klikowicz, Münzer) ebenfalls zu einer Blutverdünnung. Die mit dem Salz eingeführte Wassermasse (25 cem) ist aber viel zu gering, um diese zu erklären. Wir sehen deshalb, wie in diesem Falle ein Eintritt von Flüssigkeit in die Blutbahn aus den Geweben statthat.

Colonne 5 zeigt, wieviel Proc. von dem noch im Körper befindlichen Wasser in den Versuchen mit verdünnten Lösungen (4—13) noch im Gefäßsystem zurückgeblieben ist. Hier ergibt sich nun ein deutlicher Unterschied je nach der Concentration der eingeführten Lösung. Bei Infusion von 0,9 Proc. NaCl bleiben 29—35 Proc. des Wassers im Blute, bei 0,6 Proc. NaCl nur 17—23 Proc., bei 0,44 Proc. NaCl dagegen nur 13 Proc. des noch im Körper befindlichen Einlauf-

1) Moment III ist nicht am Schluss, sondern während des Abklingens der Diurese.

wassers. D. h. mit anderen Worten: von der isotonischen Salzlösung erträgt die Blutbahn eine grössere Menge, bei Einfuhr hypotonischer Lösungen sucht sie sich der Flüssigkeit rascher zu entledigen. Es treten also nach hypotonischer Injection viel grössere Wassermengen in die Gewebe über, als nach isotonischer.

In den Versuchen mit geringer Einlaufgeschwindigkeit (Nr. 11 und 12) ergeben sich schwankende Zahlen für die Menge des in der Gefässbahn gebliebenen Wassers (20 u. 36 Proc.). Dieses hängt offenbar damit zusammen, dass in Versuch 12 die Diurese eine erheblich grössere war (über $\frac{1}{3}$ der Einlaufsmenge) als in Versuch 11, sodass die Ausfuhr des Wassers aus der Blutbahn hier viel stärker durch den Harn (anstatt in die Gewebe) besorgt wurde, als in dem anderen Versuche.

Vom Moment II an, in welchem die Infusion aufhört, entledigt sich das Blut nun allmählich des mit ihm kreisenden Wassers. Demgemäss sehen wir im Moment III die Blutverdünnung (Col. 10) viel geringer, als im Moment II. In den Versuchen 10 und 13, in welchen das Ende der Diurese nicht abgewartet, sondern Blut III bereits 40 resp. 54 Min. nach Schluss des Einlaufs entnommen wurde, sehen wir, dass die Blutverdünnung noch 111—116 beträgt. Gegen Schluss der Diurese wird sie immer geringer: 102 und 103 in Versuch 8 und 12, ja in Versuch 11 ist das Blut sogar am Schluss etwas concentrirter als vor dem Versuche. Ebenso sehen wir in Columne 8, dass die Zahlen für den proc. Hämoglobingehalt sich allmählich der Norm nähern. So kommt es, dass am Schluss der Versuche nur ein verschwindender Bruchtheil (0—12 Proc.) des noch im Körper befindlichen Wassers in der Blutbahn weilt (Col. 6).

Ein Theil dieser Wasserabgabe wird natürlich durch die Nieren besorgt. Ein anderer Theil Wasser tritt in die Gewebe über. Natürlich ergibt sich nun bald ein Moment, in welchem die Wasserabgabe durch die Nieren weitergeht, dagegen die Blutverdünnung nur noch eine geringe ist. Jetzt kehrt sich der Wasserstrom um. Es fliesst nunmehr Wasser aus den Geweben ins Blut zurück, um schliesslich aus dem Blut durch die Nieren nach aussen zu gelangen. Dieses Verhalten sehen wir in Columne 13 und 14. In Versuch 10, 11 und 15 findet die Wasserabgabe aus dem Blute sowohl durch die Nieren als auch in die Gewebe hinein statt. In Versuch 13 besorgt die Niere im Moment III die Wasserabgabe allein und es tritt kein Wasser in die Gewebe. In Versuch 8, 9, 12 und 14 dagegen ist Wasser aus dem Gewebe nachgeströmt. Daraus erhellt, dass die Umkehr des

Wasserstromes nicht unmittelbar an das Aufhören des Einlaufes sich anschliesst, sondern erst geraume Zeit nachher erfolgt. Wenn man sieht, wie grosse Wassermassen bis zu Moment II aus dem Blute ins Gewebe getreten sind (Col. 11) und wie klein relativ die Quantitäten des Wassers sind, die vom Moment II bis Moment III sich zwischen Blut und Gewebe bewegt haben (Col. 13 u. 14), so wird verständlich, dass nach Abklingen der Diurese sich noch so grosse Zahlen für den Gehalt an Einlaufswasser in den Geweben ergeben, wie sie Colonne 15 zeigt.¹⁾ In Versuch 14 und 15 (conc. NaCl-Lösung) ergibt sich natürlich das Umgekehrte, hier hat ein Verlust der Gewebe an Wasser stattgefunden, da die conc. Salzlösung einen Strom von Wasser ins Blut und Abgabe aus dem Blut durch die Nieren bewirkt hat. Die Gewebe haben hierbei nach Ablauf der Diurese 128 resp. 134 ccm Wasser abgegeben. Es ist dieses der quantitative Ausdruck für die erst neulich wieder von Münzer betonte Austrocknung der Gewebe durch hypertonische Salzlösungen.

Während also das Blut sehr rasch sich der verdünnenden Wassermenge entledigt, stellen die Gewebe einen Ort dar, wo gegebenen Falls eine grosse Menge Wasser rasch aufgespeichert werden kann, um sie entweder im Körper zu verwenden oder allmählicher Ausscheidung zuzuführen. Andererseits sind sie es auch, welche bei etwaigem Wasserverlust des Körpers dieses aufzubringen haben. Während nun ganz enorme Mengen Wassers in den Geweben deponirt werden können (Col. 15), z. B. in Versuch 9 $\frac{1}{10}$ des Körpergewichts, in Versuch 8 und 11 noch beträchtlich mehr, so sind die Wasserquantitäten, die sich dem Gewebe (z. B. durch conc. NaCl-Lösung) entziehen lassen, weit geringer. In Versuch 15 sind bis zu Moment II 215 ccm Wasser = 2 Proc. des Körpergewichts aus den Geweben ins Blut getreten. Dieses wird verständlich, seitdem durch Nothwang²⁾, Czerny³⁾ und Straub⁴⁾ bekannt ist, wie ausserordentlich empfindlich der Körper gegen Wasserentziehung ist. Hieraus ergibt sich natürlich auch der Grund, weshalb nach Infusion von conc. NaCl-Lösung die Diurese so viel geringer ist, als nach den grossen Mengen verdünnter Lösung: es steht im Körper nicht so viel Wasser zur Verfügung, das sich leicht entziehen liesse. Deshalb muss vielmehr

1) Ueber die spätere Ausscheidung dieses Wassers siehe Dastre und Loyer (a. a. O.).

2) Nothwang, Die Folgen der Wasserentziehung. Inaug.-Diss. Marburg 1891.

3) Czerny, Archiv für experiment. Pathol. u. Pharmakol. Bd. XXXIV. S. 268. 1894.

4) Straub, Zeitschr. f. Biol. Bd. XXXVIII. S. 537. 1899.

jetzt die grosse Salzmenge, die im Körper zurückbleibt und von der ein bedeutender Theil die Blutbahn verlässt, in den Geweben deponirt werden. Wir sehen also bereits jetzt, dass das Blut mit grosser Energie seine Zusammensetzung — hier seinen Wassergehalt — constant zu erhalten bestrebt ist¹⁾, während in den Geweben ein Depot zur Verfügung steht, in welchem Ueberschüsse abgelagert und aus dem Fehlbeträge gedeckt werden können.

Wo wir aber diese Vorgänge zu localisiren haben, darüber lassen sich vorläufig nur Muthmaassungen aufstellen. Nach Cohnheim und Lichtheim²⁾ erfolgt bei experimenteller hydrämischer Plethora eine reichliche Oedembildung und gesteigerte Lymphproduction in den Organen der Bauchhöhle und den Drüsen an Hals und Kopf. Ob nicht nebenbei auch die Muskulatur die Fähigkeit der Wasseraufnahme besitzt, bedarf weiterer Untersuchungen, besonders da kürzlich durch Straub³⁾ gezeigt wurde, dass die Muskeln ohne nennenswerthe pathologische Erscheinungen erhebliche Wassermengen verlieren können.

c. Wanderung des Kochsalzes (Tab. VI).

Nach Einlauf concentrirter Salzlösung steigt der Kochsalzgehalt des Blutes und als Ausdruck dafür auch der osmotische Druck ganz beträchtlich, auf ca. 130 Proc. der Norm in Versuch 14 und 15. In Versuch 15 wurde 3 Min. nach Schluss der Infusion untersucht und es fand sich, dass von den eingeführten 8,75 g NaCl⁴⁾ erst 0,18 g durch den Harn ausgeschieden waren. Dagegen waren 61 Proc. der Salzmenge = 5,35 g bereits aus der Blutbahn in die Gewebe getreten und 3,22 g des eingeführten NaCl befinden sich noch im Blute. Bis zum Schluss der Diurese, welche noch 100 Minuten dauerte, werden noch weitere 1,25 g ausgeharnt und das Blut entledigte sich ausserdem noch weiter in die Gewebe einer Salzmenge von 0,53 g, sodass, als die Harnfluth zurückgegangen war, sich nur noch 1,20 g, also weniger als $\frac{1}{7}$ des eingeführten Kochsalzes im Blute befanden; die Salzconcentration des Blutes war dabei wieder von 130 Proc. auf 124,7 Proc., die Blutverdünnung von 110 auf 107 gesunken. Etwas anders liegen die Verhältnisse in Versuch 14. Hier war die erste

1) Vgl. Hamburger, Zeitschr. f. Biol. Bd. XXVII. S. 259. 1890.

2) Lichtheim, Virch. Arch. Bd. LXIX. S. 106. 1877 und ges. Abhandl. S. 556.

3) Straub, a. a. O.

4) Um wie grosse Mengen es sich dabei handelt, erhellt daraus, dass das Thier vor dem Versuch im Serum seines gesammten Blutes nur 3,45 g NaCl besass.

Blutprobe etwas später entnommen. Es waren in diesem Zeitpunkt schon 77 Proc. der eingeführten Salzmenge in die Gewebe getreten. Während des Schlusses der Diurese wurde noch weiter Salz durch den Harn entleert, gleichzeitig trat aber Kochsalz in die Blutbahn zurück, allerdings weniger, als durch die Niere fortgeschafft wurde. So kam es, dass trotzdem die Salzconcentration des Blutes sank. Vergleicht man diese Wanderungen des Salzes mit denen des Wassers, so ergibt sich, dass im Beginn sich beide in entgegengesetzter Richtung bewegen: es tritt Salz in die Gewebe und Wasser in die Blutbahn. Während der sinkenden Diurese dagegen gehen Wasser und Salz in gleicher Richtung: in Versuch 14 beide aus dem Gewebe ins Blut, in Versuch 15 beide aus dem Blute ins Gewebe. Es liegen hier also dieselben Verhältnisse vor, wie sie Klikowicz a. a. O. S. 523 geschildert hat. Wie schon oben angeführt, endet eine solche Diurese immer mit einem Wasserverlust des Körpers, während noch beträchtliche Salz mengen im Thier zurückbleiben.

Diese und die nachstehend erörterten Verhältnisse erhellen aus folgender Tabelle, welche die NaCl-Werthe für sämtliche Versuche enthält.

TABELLE VI.

Nummer	Concentration des Einlaufs	Bis zu Moment II				Von Moment II bis Moment III				
		NaCl-Conc. des Blutes in Proc. d. Norm	NaCl-Retention in gegen die Gewebe	Dasselbe mit Rücksicht auf den Harn	Änderung von \angle	NaCl-Conc. des Blutes in Proc. d. Norm	Änderung des NaCl-Gehaltes des Blutes geg. d. Gewebe	Dasselbe mit Rücksicht auf den Harn	Änderung von \angle	NaCl-Conc. des bewegten H_2O
4	0,9	—	—	—	-0,007°	—	—	—	—	—
5		127	-0,16	-0,16	+0,009°	—	—	—	—	—
6		117	-0,26	+0,01	-0,018°	—	—	—	—	—
7	0,6	120,5	+0,95	+0,88	-0,064°	—	—	—	—	—
8		97	+1,16	+0,26	+0,040°	92 %	+0,77	-2,31	-0,055°	0,79 %
9		94	+1,34	-0,27	-0,072°	85 "	+3,53	-1,83	-0,074°	0,85 "
10		97	+0,79	-0,14	-0,069°	98 "	-0,35	-1,75	-0,033°	0,25 "
11		—	—	—	-0,055°	—	—	—	-0,067°	—
12	0,44	105	+0,40	+0,27	-0,026°	138 %	+1,13	+0,11	-0,007°	1,1 "
13		90	+0,89	-0,01	-0,081°	86 "	+0,17	-1,20	-0,045°	—
14		129	-6,33	-6,53	+0,065°	126 "	+0,23	-0,47	± 0	0,7 "
15	35,0	132	-5,35	-5,53	+0,116°	125 "	-0,53	-1,78	+0,084°	0,6 "

Wesentlich anders liegen nun die Dinge bei Einfuhr verdünnter Salzlösungen. Hier werden grosse Wassermengen eingeführt und

die Bewegungen derselben sind oben schon besprochen worden. An dieser Stelle handelt es sich um die Frage, ob bei den Wasserbewegungen, die während der Infusion sich abspielen, jedesmal soviel Kochsalz mitgenommen wird, als der ursprünglichen Concentration der eingeführten Lösung entspricht, oder ob Kochsalzretention resp. Kochsalzverlust stattgefunden hat. Hierüber geben die Colonne b und c der Tab. VI zunächst für den Moment II Aufschluss. In Colonne b ist vermerkt, wieviel Kochsalz im Ganzen aus dem Blute ins Gewebe (—) mehr ausgetreten, resp. wieviel Kochsalz retinirt (+) worden ist. Es zeigt sich, dass bei Einfuhr von 0,9 proc., d. h. isotonischer Lösung mit höherem Kochsalzgehalt als das Blut alsbald ein, wenn auch sehr geringer Austritt von Salz aus der Blutbahn statthat. Dagegen wird bei Einfuhr von ca. 0,6 procent. Lösungen, die ungefähr den gleichen Kochsalzgehalt, dagegen niedrigeren osmotischen Druck wie das Blut haben, sofort sehr lebhaft Kochsalz retinirt, ebenso bei Einlauf von 0,44 procent. Lösung. D. h. mit andern Worten: das in der Blutbahn bleibende Wasser stellt eine concentrirtere Salzlösung dar, als das in die Gewebe tretende. — Nun kommt aber ein zweites Moment hinzu, nämlich die Kochsalzausscheidung durch den Harn, welche der Kochsalzretention im Blute entgegenwirkt. Der schliessliche Kochsalzgehalt des Blutes ist also die Resultante zweier Vorgänge: Gegenüber den Geweben wird NaCl im Blute retinirt und der Kochsalzgehalt wächst; gleichzeitig wird aber durch den Harn eine Flüssigkeit ausgeschieden, welche salzreicher als das Blut ist und hierdurch wird ein Sinken der Salzmenge im Blute bewirkt. In Colonne c ist angegeben, welches das Resultat dieses Kampfes ist und man sieht, dass in einzelnen Fällen (7, 8, 12) die Kochsalzretention, in anderen (9, 10, 13) die Kochsalzausscheidung durch den Urin die Oberhand behält.

Bei Einlauf von 0,9 procent. Kochsalzlösung spielt in Versuch 5 die Ausscheidung durch den Harn gar keine Rolle, da dieser dieselbe Concentration wie der Einlauf besass. In Versuch 6 war er verdünnter, so dass trotz der Kochsalzabgabe an die Gewebe der Salzgehalt des Blutes dem nach der Berechnung zu erwartenden so gut wie entsprach.

Durch das eben Angeführte erklären sich auch die Werthe, welche der procentische Salzgehalt des Blutes (Colonne a) zeigte. Nach Einfuhr salzreicherer (0,9 Proc.) Lösungen stieg er, nach Einfuhr salzarmer (0,44 Proc.) sank er ab. Nach Einfuhr aber von Lösungen gleichen Salzgehaltes (0,6 Proc.) zeigte sich ein wechsell-

des Verhalten. Je nachdem die Salzabgabe durch den Harn oder die Salzretention gegen die Gewebe überwog, wurde steigende oder sinkende Salzconcentration gefunden.

Beziehungen zur Wasserbewegung lassen sich bei diesen Vorgängen natürlich nicht constatiren. Es tritt immer eine beträchtliche Menge Wasser aus dem Blute ins Gewebe, während das Salz in dem einen Falle (0,9 procent. Einlauf) aus der Blutbahn herausgeht, im andren Falle (0,6 und 0,44 procent. Einlauf) stark retinirt wird. Da bei den ersten Experimenten (0,9 Proc.) der osmotische Druck des Blutes sich fast gar nicht (maximo —0,018 Grad) ändert, so wäre daran zu denken, dass vielleicht in diesen Fällen ein Austausch von NaCl gegen andre Salze der Gewebe, die dafür in die Blutbahn treten, statthat. In den Versuchen mit hypotonischen Einläufen ist bis auf eine Ausnahme (Versuch 8) der osmotische Druck stark gesunken. Da nun stets eine beträchtliche Retention von Salz eintritt, so muss diese dazu führen, den gesunkenen osmotischen Druck wieder der Norm zu nähern. Die stärkere Salzausscheidung durch den Harn wirkt aber diesem Vorgang entgegen, und so vermag selbst bis zum Schlusse des Versuchs der osmotische Druck sich nicht wieder bis zur Norm zu heben.

Wie gestalten sich nun die Verhältnisse nach Aufhören des Einlaufs und während des Absinkens der Diurese bis zum Schluss derselben? Die Zahlen, welche die Tab. VI Colonne b für diesen Zeitraum giebt, und welche sich nur auf die Versuche mit 0,6 und 0,44 proc. Lösungen beziehen (die mit concentrirtem NaCl wurden schon oben besprochen), sind nicht ohne Weiteres denen der ersten Periode gleich zu setzen. Während dort angegeben war, wieviel Kochsalz retinirt, d. h. dem die Blutbahn verlassenden Wasser entzogen war, wird hier angegeben, wieviel g NaCl mehr oder weniger im Moment III sich in der Blutbahn befinden als im Moment II. Es ist hier also noch die Beziehung zur Wasserbewegung zu suchen.

Auf den ersten Blick scheint sich dabei (Colonne b) wenig Gesetzmässiges auszusprechen. Bei näherer Ueberlegung zeigt sich aber, dass die Bewegung des Wassers (vgl. Tab. V S. 89) und Kochsalzes im gleichen Sinne erfolgt. In Versuch 8, 9 und 12 tritt Wasser und Kochsalz aus den Geweben ins Blut, in Versuch 10 umgekehrt aus dem Blute ins Gewebe. Wenn man nun berechnet, wieviel Procent Kochsalz die bewegte Wassermasse jedesmal enthält, so ergibt sich folgendes Resultat: In Versuch 13, wo keine Wasserbewegung stattfindet, zeigt sich eine deutliche Kochsalzretention (+ 0,17 g Colonne b). In den Versuchen 8, 9 und 12, in denen Wasser ins Blut eintritt,

hat dieses höhere Kochsalzprocente als das Blut (0,79 — 1,1 Proc. Colonne e). In Versuch 10 ist die Concentration des die Blutbahn verlassenden Wassers viel niedriger (0,25 Proc.). Das heisst mit andern Worten: unabhängig von der Richtung der Wasserbewegung findet auch in diesem Zeitraum eine relative Zunahme des Kochsalzes in der Blutbahn statt. Vergleicht man jetzt damit die Zahlen der Colonne c, so sieht man, dass dieser Vorgang gewöhnlich eine Salzverarmung des Blutes nicht zu hindern vermag. Die Nierenthätigkeit befördert einen concentrirten, salzreichen Harn nach aussen, sie entzieht dem Blute Salz und dieses kann sich bis auf einen Fall (Versuch 12) nicht dagegen wehren, trotzdem eine starke Kochsalzentnahme aus den Geweben statthat: es kommt zur Verminderung des Salzgehaltes des Bluts. Als Ausdruck dieser Thatsache sehen wir noch den osmotischen Druck des Serums dauernd gegen die Norm vermindert (Colonne d).

Es ergibt sich also, dass in der zweiten Periode nach Schluss des Einlaufs ein Strom von Kochsalz aus den Geweben durch das Blut in den Harn sich ergiesst, mit dem Resultat, dass am Schluss der Diurese relativ mehr Wasser im Körper zurückbleibt, als Kochsalz. So befinden sich nach Abschluss z. B. des Versuches 9 (Einlauf von 0,6 procent. Lösung) noch 1101 ccm Wasser mit 3,66 g NaCl, also eine nur 0,33 procent. Lösung, im Körper des Thieres. — Bei Besprechung der Diurese (s. o. S. 27) hatte sich dasselbe Resultat herausgestellt. Bei Betrachtung der Kochsalzbewegung liess sich aber ein Einblick in den genaueren Mechanismus dieses Vorganges gewinnen. Es braucht wohl kaum darauf hingewiesen zu werden, dass bei blosser Berücksichtigung der procentigen Werthe ohne quantitative Auswertung dieses nicht möglich gewesen wäre.

d. Wanderung des Eiweisses.

Da in allen angeführten Versuchen, nach Einlauf verdünnter und concentrirter Salzlösungen, auf der Höhe der Diurese das Blut stark verdünnt wird, so nimmt auch der procentige Eiweissgehalt des Serums hierbei hochgradig ab. Es fragt sich nun: geht die Aenderung des Wassergehaltes des Bluts parallel der Aenderung der Eiweissprocente, d. h. bleibt der absolute Eiweissgehalt des Blutes während der Versuche constant, findet kein Eiweissaustritt in die Gewebe statt, oder ist es umgekehrt. Ludwig hat sich in der Arbeit von Klikowicz¹⁾ für das erstere entschieden und legt die

1) Klikowicz, a. a. O.

Annahme, dass das Blut nicht eiweissärmer wird, geradezu seinen Berechnungen über die Wasservertheilung in Blut und Geweben zu Grunde. Da er die ersten Blutuntersuchungen bereits 2 Minuten nach Einfuhr des Salzes vornahm, ist es allerdings nicht sehr wahrscheinlich, dass in der kurzen Zeit irgendwie erhebliche Mengen von Eiweiss sich aus der Blutbahn entfernt hätten. Er hat aber auch eine Stunde später untersucht, und hierbei muss es nun schon höchst unwahrscheinlich erscheinen, dass gar kein Eiweiss die Blutbahn verlassen haben soll. In der That ergibt sich aus den hier geschilderten Versuchen das umgekehrte Resultat. So war am Schluss von Versuch 11 die Blutverdünnung vollständig geschwunden, das Blut hatte seine alte Concentration wiedererlangt, und trotzdem enthielt das Serum nur 77 Proc. der ursprünglichen procentischen Eiweissmenge.

Genauer lassen sich aber diese Verhältnisse nur verfolgen, wenn man die absoluten Werthe berücksichtigt.

TABELLE VII.

Nr.	Concentration des Einlaufs	Bis zu Moment II			Von Mom. II bis Mom. III			Gesamt- eiweiss- austritt in Proc.
		a aus dem Blut	b in das Blut	c Proc. des Gesamt- eiweisses	a aus dem Blut	b in das Blut	c Proc. des Gesamt- eiweisses	
4	0,9	1,3	—	4	—	—	—	—
5		—	—	—	—	—	—	—
6		3,6	—	15	—	—	—	—
7	0,6	7,8	—	19	—	—	—	—
8		4,9	—	12	4,3	—	17	—27
9		?	—	?	?	—	?	?
10		—	—	—	3,4	—	11	—11
11	0,44	5,4	—	8	12,5	—	22	—28
12		—	—	—	3,8	—	11	—11
13		—	—	—	2,6	—	13	—13
14	35,0	4,9	—	14	—	2,2	8	— 7
15		—	0,7	—	—	0,9	—	+ 5

In dieser Tabelle sind die absoluten Werthe (Colonne a und b), sowie die procentischen Mengen von Gesamteiweiss (Colonne c) des Serums angegeben, welche die Blutbahn verlassen haben oder eingewandert sind. Hierbei sind nur Mengen berücksichtigt, welche

über 1,0 g liegen, um etwaige, durch geringe Analysenfehler entstandene Differenzen nicht mit zu Schlussfolgerungen zu verwenden. Nur bei Versuch 15 sind zwei geringere Werthe angeführt, weil sie beide in derselben Richtung liegen und zusammen einen nicht unbeträchtlichen Theil des Gesamteiweisses ausmachen.

Es zeigt sich nun zunächst für den Einlauf von verdünnten Salzlösungen, dass am Schluss der Infusion und auf der Höhe der Diurese in einzelnen Fällen (Vers. 5, 10 u. 12) sich der Eiweissgehalt des Serums nicht wesentlich geändert hat. Dagegen hat in andren Fällen (Vers. 4, 6, 7, 8, 11) ein reichlicher Eiweissverlust stattgefunden, welcher bis zu 19 Proc. der gesammten Eiweissmenge des Serums steigen kann, also recht erhebliche Werthe erreicht. Dieser Eiweissaustritt geht der Wasserbewegung parallel. Man kann also sagen, dass das Wasser, welches aus der Gefässbahn in die Gewebe als Lymphe austritt, einen Theil des Bluteiweisses mitnimmt. Nach Schluss der Infusion verdünnter Lösungen findet sich nun in allen darauf untersuchten Fällen während des Abklingens der Diurese ein weiterer oft beträchtlicher Austritt von Eiweiss aus der Blutbahn, welcher so erheblich sein kann, dass z. B. am Schluss von Versuch 11 sich 28 Proc. des Bluteiweisses nach aussen begeben hatten. Dabei war natürlich der Harn stets eiweissfrei. Für diesen späteren Eiweissverlust ergibt sich nicht in allen Versuchen eine Erklärung aus der Wasserbewegung. Denn auch in den Fällen, in welchen Wasser aus dem Gewebe ins Blut zurücktrat (Vers. 10 u. 11), oder in denen überhaupt keine Aenderung im Wasserstand des Blutes gefunden wurde (Vers. 13), fand sich der Austritt von Eiweiss aus der Blutbahn. Solche Vorgänge entziehen sich noch vorläufig der Deutung, wenn man nicht etwa annehmen will, wie dies z. B. Starling¹⁾ thut, dass es sich umräumlich getrennte Processe handelt, indem an einer Stelle des Körpers eine eiweissreiche Lymphe die Gefässe verlässt (i. d. Leber), an andrer Stelle dafür desto mehr eiweissfreies resp. -armes Wasser aus den Geweben ins Blut strömt.

In den Versuchen mit concentrirter Kochsalz-Infusion sind die Eiweisswanderungen schwerer zu deuten, und ich möchte den Resultaten auch hier, weil es sich nur um 2 Versuche handelt, keine zu grosse Bedeutung beimessen. In Versuch 14 war nach der Einfuhr sehr grosser Salzmenge auf der Höhe der Diurese eine grosse Eiweissmenge aus der Blutbahn getreten (14 Proc.), später stellte sie sich langsam wieder her, indem Eiweiss in die Blutbahn zurücktrat,

1) Starling in Schäfer's Text-book of Physiology. I. 1898. S. 292 und 296.

sodass der Verlust am Schluss der Diurese nur noch 7 Proc. betrug. In Versuch 15 fand während der ganzen Dauer des Experiments eine geringe Zunahme des Bluteiweisses statt, sodass am Schluss eine Vermehrung um 5 Proc. der ursprünglichen Eiweissmenge des Serums sich fand. Bemerkenswerth ist jedenfalls, dass diese Versuche mit Einführung starker Salzlösungen die einzigen sind, in denen ein Eintritt von Eiweiss ins Gefässsystem zu constatiren war.

c. Aenderungen des osmotischen Drucks.

Obwohl in den vorstehenden Abschnitten schon wiederholt auf die Aenderungen des osmotischen Drucks eingegangen ist, sollen dieselben doch hier noch einmal kurz zusammengestellt werden. (Vgl. Tab. VI Col. d S. 93).

Wir sehen, dass nach Einfuhr isotonischer Salzlösung sich der osmotische Druck des Blutes nicht oder nur wenig änderte, dass er dagegen nach Einfuhr hypotonischer Flüssigkeiten stark gesunken war.¹⁾ Die stärkste Aenderung des Gefrierpunktes, die sich dadurch erreichen liess, betrug $0,081^{\circ}$ nach Einfuhr von 0,44 procent. Lösung. Vom Aufhören der Infusion bis zum Abklingen der Diurese wirken sich nun 2 Momente entgegen, die vermehrte Salzausscheidung durch den Urin und die Retention von Salz in der Blutbahn gegen die Gewebe. Dadurch, dass bald der eine, bald der andre Process die Oberhand gewinnt, erklärt es sich, dass in einzelnen Fällen der osmotische Druck noch weiter sinkt, in anderen aber sich wieder mehr der Norm nähert. Am Schluss der Diurese ist er aber stets noch tiefer, als zu Beginn des Versuchs.

Nach Einfuhr concentrirter NaCl-Lösung findet sich eine starke Steigerung des osmotischen Drucks, die Gefrierpunktserniedrigung nimmt bis um $0,116^{\circ}$ zu. Nach Schluss der Salzzufuhr nimmt jedoch, entsprechend der Abnahme des proc. NaCl-Gehaltes des Blutes, auch der osmotische Druck desselben wieder ab. Ja in Versuch 14 ist er am Schluss der Diurese wieder normal. Hierfür kann jedoch die Abnahme des NaCl-Gehalts im Blut nicht allein verantwortlich gemacht werden, denn dieser beträgt am Schluss immer noch 126 Proc. der Norm, sondern es müssen noch andre Salze des Serums die Blutbahn verlassen haben.

Aus dem Geschilderten ergibt sich zweierlei: erstens, dass es gelingt, den osmotischen Druck des Blutes innerhalb sehr weiter Grenzen zu variiren, bezw. die Gefrierpunktserniedrigung von $0,081^{\circ}$

1) Die eine Ausnahme (Vers. 8) fällt so stark aus dem Rahmen der anderen Versuche heraus, dass sie offenbar keine allgemeine Bedeutung besitzt.

unter, bis 0,116° über die Norm zu verändern. Zweitens zeigt sich, dass die Eigenschaft, welche Hamburger (a. a. O.) der Capillarwand vindicirt hat, nämlich den osmotischen Druck des Blutes constant zu erhalten und ihn bei Veränderungen sehr rasch wieder zur Norm zurückzuführen, jedenfalls bei den — allerdings sehr starken — Eingriffen in die Blutbeschaffenheit, wie sie in den hier geschilderten Versuchen vorliegen, nicht ausreicht — wenn anders sie überhaupt vorhanden ist. In allen Versuchen mit Infusion hypotonischer Salzlösungen war am Schluss der Diurese, also manchmal 3 Stunden nach Schluss des Einlaufs, der osmotische Druck noch niedriger als zu Beginn des Experiments.

Ich habe absichtlich bis jetzt eine einfach beschreibende Schilderung aller beobachteten Vorgänge gegeben, ohne mich auf die Erklärungsmöglichkeiten einzulassen. Bei verhältnissmässig so verwickelten Verhältnissen ist es natürlich schwierig, alle physikalischen und biologischen Bedingungen erschöpfend aufzuzählen. Deshalb soll auch hier nur kurz registrirt werden, welche von den bisher geschilderten Vorgängen so verlaufen, als ob sie physikalischen Kräften gehorchten.

Wenn nach Einfuhr concentrirter Salzlösungen Wasser aus dem Gewebe ins Blut strömt, während das Salz selbst zu einem grossen Theil ins Gewebe tritt, so verläuft dieser Vorgang nach dem Typus der Diffusion und Osmose. Ebenso, wenn von hypotonischen Salzlösungen das Wasser schneller in die Gewebe tritt, als das Salz (Kochsalzretention). Dass von isotonischen Lösungen das Blut einen kleineren Theil in die Gewebe abführt, als von hypotonischen, entspricht dem Mangel jeder osmotischen Druckdifferenz auf beiden Seiten der Gefässwand. Wenn sich schliesslich nach Schluss von verdünnter Kochsalzinfusion der Wasserstrom zwischen Blut und Gewebe umkehrt und ein Rückfluss von Wasser ins Blut stattfindet, so wird man den Grund hierfür in der starken Wasserabgabe durch die Niere und der daraus folgenden relativen Wasserverarmung des Blutes gegenüber den Geweben sehen.

Ich kann mir also denken, dass man für die Fälle, wo Salz und Wasserstrom entgegengesetzt sich bewegen, osmotische und Diffusions-Kräfte, für die Fälle, wo beide die gleiche Richtung haben, Filtrations-Kräfte mit Erfolg herbeiziehen kann, dass sich manche Schwierigkeiten durch die Annahme einer räumlichen Trennung der Vorgänge, wie sie oben (S. 98) angedeutet wurde, erklären lassen. Jedenfalls ergibt sich aber aus der Thatsache, dass das Blut sich so verhält-

nissmässig schnell der Menge eingeführten Wassers und Salzes entledigt, während die Gewebe so leistungsfähige Ablagerungsdepots für beide darstellen, eine wesentliche Schwierigkeit für derartige Deutungen.

V. Abhängigkeit der Diurese von der Blutbeschaffenheit.

Diese Untersuchung war von der Frage ausgegangen, welcher Zusammenhang zwischen der Diurese und der Zusammensetzung des Blutes besteht, insbesondere ob sich ein Parallelismus feststellen lässt zwischen dem Grade der Diurese einerseits und den Aenderungen des osmotischen Drucks, des procentischen Salzgehaltes und der Blutverdünnung andererseits.

Im Vorhergehenden konnte gezeigt werden, dass Diurese auftritt nach Injection von isotonischen Lösungen, wobei der osmotische Druck sich nicht wesentlich ändert, von hypertonischen Lösungen, wobei er steigt und von hypotonischen Lösungen, wobei er stark sinkt. Die stärkste Harnfluth wurde in einem Versuche beobachtet (No. 9), in welchem die Gefrierpunktserniedrigung im Serum während der ganzen Diurese um $0,072-0,074^{\circ}$ gegen die Norm vermindert war. Es zeigt sich also, dass sehr hochgradige Diurese auch bei sehr stark gesunkenem osmotischem Druck des Blutes möglich ist und dass eine erkennbare Beziehung zwischen Harnvermehrung und Aenderung des wasseranziehenden Vermögens im Blute nicht besteht.

Dasselbe gilt für die Kochsalzconcentration. Die Diurese war bald von einer Steigerung, bald von einem Sinken derselben begleitet (s. Tab. 6, Col. a S. 93). So blieb sie z. B. in Versuch 13 nach Einfuhr von 0,44 proc. Lösung dauernd um ein beträchtliches unter der Norm, während die Niere eine hochgradige Mehrausscheidung bewirkte.

Die einzige Blutveränderung, welche bei allen hier besprochenen Diuresen constant auftrat, war die Blutverdünnung. Diese war sowohl bei Einfuhr concentrirter Salzlösungen als auch von stark verdünnten hypotonischen Flüssigkeiten vorhanden. Es liegt deshalb nahe, alle diese Diuresen unter einem gemeinsamen Gesichtspunkte aufzufassen und als das wesentliche in ihnen, also auch für die Diurese nach Einfuhr concentrirter Salzlösungen, die hierbei auftretende Blutverdünnung anzusehen.¹⁾

Stellt man sich zunächst einmal auf diesen Standpunkt, so würde

1) Auch Starling (Journ. of physiol. Vol. XXIV. S. 317. 1899) schreibt der hydräm. Plethora eine wesentliche Bedeutung für diese Diurese zu. Ebenso Cohnstein (Pflüger's Archiv Bd. LXII. S. 73. 1895).

sich auf die Frage, warum in allen diesen Fällen eine gesteigerte Wasserausscheidung durch die Nieren, eine vergrösserte Harnmenge eintritt, die Antwort ergeben, dass diese durch den grösseren Wassergehalt des Blutes bedingt sei. Die Salzdiurese im engeren Sinne wäre als ein specieller Fall der Blutverdünnung charakterisirt. Einführung concentrirter Salzlösungen ins Blut bewirkt Eintritt von Wasser aus den Geweben in die Blutbahn, also Blutverdünnung und es wird jetzt der Niere ein wasserreicheres Blut vorgesetzt. Hierdurch würde die gesteigerte Wasserausscheidung durch die Nieren bedingt. Die Vorgänge zwischen Blut und Gewebe wären das primäre, die Diurese erst das secundäre. — Hierdurch erklärt sich auch ganz ungezwungen der Befund v. Limbeck's, Haidenhain's und Münzer's, dass die diuretische Wirksamkeit der Salze ihrem wasseranziehenden Vermögen parallel geht. Je höher dieses ist, desto mehr Wasser tritt *ceteris paribus* aus dem Gewebe ins Blut und desto mehr muss die Harnfluth schwellen. Es wird also nach dieser Anschauung die Wasserausscheidung durch die Nieren getrennt von der Ausscheidung der Salze und in der That zeigen die Untersuchungen Baader's¹⁾, dass bei der Salzdiurese die Absonderungsgeschwindigkeiten von Wasser und Salz durchaus nicht parallel zu gehen brauchen.²⁾

Bei der Beurtheilung dieser Verhältnisse ist jedoch die Frage zu entscheiden, ob ein genauer Parallelismus besteht zwischen dem Verlauf der Diurese und der Wasserverdünnung. Es ist zunächst daran zu erinnern, dass auf der Höhe der Diurese stets die Blutverdünnung am stärksten ausgesprochen war, und dass mit sinkender Harnfluth auch die Blutverdünnung abnahm. Es darf aber nicht verschwiegen werden, dass besonders am Schluss der Diurese sich eine so einfache Beziehung meist nicht constatiren lässt. Die Diurese hört nämlich auf, meist ehe das Blut seine frühere Concentration wiedererlangt hat; es ist also noch Blutverdünnung vorhanden, während die Niere schon ihre erhöhte Thätigkeit eingestellt hat (s. z. B. Vers. 9 u. 14). Man könnte hierbei an eine Ermüdung der Niere (?) denken, allein es ist kürzlich von Starling³⁾ darauf hingewiesen worden, dass auch das Umgekehrte vorkommt, dass nämlich die Diurese nach Salzinjection noch andauern kann, während das Blut

1) Baader, Zur Lehre von der diuret. Wirkung der Salze. Inaug.-Dissert. Heidelberg 1896.

2) Damit ist natürlich nicht ausgeschlossen, dass bei Diurese nach concentrirten Salzlösungen neben der Blutverdünnung auch der gesteigerte Salzgehalt des Blutes eine Rolle spielt.

3) Starling, a. a. O.

schon wieder concentrirter geworden ist als in der Norm. Dasselbe Verhältniss zeigt unser Versuch Nr. 11.

Es ist deshalb wahrscheinlich, dass ausser der Blutverdünnung noch andre Factoren zur Diurese mitwirken. Es liegt nahe, hierbei zunächst an die Circulationsverhältnisse der Niere zu denken. Dass die Aenderungen des allgemeinen Blutdrucks dafür nicht verantwortlich zu machen sind, geht aus vielfältigen Beobachtungen hervor. Noch kürzlich hat Münzer gezeigt, dass in seinen Versuchen nach Salzinjection mit nachfolgender Diurese der Blutdruck continuirlich sank. Gleiche Unabhängigkeit lässt sich z. B. auch aus dem hier beschriebenen Versuch 12 (Injection von 0,57 Proc. NaCl) erkennen. Hier steigt zwar anfangs der Blutdruck von 180 auf 220 mm, dann aber sinkt er wieder, während die Diurese weiter steigt und ist zur Zeit, als die Harnfluth am höchsten anschwillt, bereits wieder auf die normale Höhe von 180 mm gefallen.

Welche Rolle eventuell eine Beschleunigung des Blutstroms für die Diurese spielt, dafür ergeben sich aus den hier vorgelegten Versuchen keine Anhaltspunkte. Starling hat in der erwähnten Arbeit neuerdings das Nierenvolumen als Maass des Blutstroms durch die Nieren benutzt und im allgemeinen einen Parallelismus zwischen Diurese und Onkometercurve gefunden. Aus seiner (a. a. O. S. 326) abgebildeten Curve ergibt sich aber, dass die Harnmenge bei abnehmender Blutverdünnung noch steigen kann, während das Nierenvolumen ebenfalls sinkt (zwischen Ordinate 50 und 60 der Abbildung). Diese Verhältnisse bedürfen also noch der weiteren Aufklärung.

Worauf die Wirkung der Blutverdünnung als solcher beruht, ob die Niere direct auf die Blutverwässerung mit erhöhter Harnproduction reagirt, ob auch hier veränderte Circulationsbedingungen der Niere mitspielen, entzieht sich vorläufig noch unsrer Kenntniss. Der Nachweis gesteigerter Blutgeschwindigkeit in den Nieren genügt jedenfalls nicht, um die Abhängigkeit der Diurese von ihr zu beweisen, seitdem für die Speicheldrüsen festgestellt wurde, dass die Secretion von einer gesteigerten Blutfülle begleitet, aber nicht von ihr abhängig ist. Es ist deshalb erst festzustellen, ob die Niere mehr secernirt, weil sie mehr Blut empfängt, oder ob sie stärker durchblutet wird, weil sie von sich aus mehr arbeitet.

	I	II	Proc.
Hämoglobin . . .	9,455 Proc.	7,808 Proc.	52,3 Proc.
Trockensubstanz .	5,622 "	5,927 "	105 "
Spec. Gewicht . .	1019,3	1019,3	100 "
N	0,7497 Proc.	0,7588 Proc.	102,5 "
NaCl	0,700 "	0,685 "	97,9 "
„	— 0,609°	— 0,604°	— 0,005°

B. Infusion von 0,92 Proc. Kochsalzlösung.

IV. 5. Juni 1899. Hund ♂, 11 300 g. Hungert seit 24 Stunden. Geschätzte Blutmenge 790 g.

10 h. 35 m. 0,075 Morph. mur. subcutan. Gute Narkose.

11 h. 15 m. Entnahme von 45 ccm Blut (I) aus der Carotis.

11 h. 35 m.—12 h. 31 m. Einlauf von 1320 ccm Kochsalzlösung von 0,92 Proc. ($\Delta = -0,574^0$) = 12 Proc. des Körpergewichts in die Vena jugularis. Einlaufsgeschwindigkeit: 2,1 ccm pro Minute und Kilogramm.

12 h. 31 m. Ende des Einlaufs. Entnahme von 56 ccm Blut (II) aus der Carotis.

Diurese:

11 h. 35 m.—11 h. 45:	13,0 ccm	} Harn a 151 ccm
11 h. 45 m.—11 h. 55:	32,5 "	
11 h. 55 m.—12 h. 5 :	35,0 "	
12 h. 5 m.—12 h. 15:	43,5 "	
12 h. 15 m.—12 h. 21:	27,0 "	
12 h. 21 m.—12 h. 30:	47,4 "	Harn b
198,4 "		mit 2 g NaCl

Harn ohne Eiweiss und Zucker.

Blut:

	I	II	Proc.
Hämoglobin . . .	21,505 Proc.	14,204 Proc.	66 Proc.
Blutverdünnung . .	1 : 1,514		
Trockensubstanz . .	7,43 Proc.	4,76 Proc.	64 "
Spec. Gewicht . . .	1027,7	1016,3	63 "
Eiweiss	6,81 Proc.	3,63 Proc.	53 "
Δ	-0,613 ⁰	-0,606 ⁰	-0,007 ⁰

Harn:

	a	b
Spec. Gewicht	1008,7	1007,9
NaCl . . .	1,011 Proc.	1,021 Proc.

Eingeführt 1320 ccm mit 11,9 g NaCl

Ausgeschieden 198 " " 2,0 " "

Im Körper geblieben 1122 " " 9,9 " "

Davon haben das Blut (790—45 = 745) verdünnt 383 ccm = 34 Proc. 739 ccm sind aus der Blutbahn getreten.

Blutmenge II: 1128.

In 745 Blut I sind 36 Proc. Körperchen = 268

64 Proc. Serum = 477

Körperchenvolumen unverändert.

Also aus 477 Serum I sind 860 Serum II geworden (1128—268 = 860).

477 Serum I enthalten	35,4	Trockensubstanz
383 Einlauf	=	3,5
860 Serum II sollten enthalten	38,9	=
enthalten aber	40,9	=
Also in die Blutbahn getreten	2,0	=
477 Serum I enthalten	32,5	Eiweiss
383 Einlauf	=	=
860 Serum II sollten enthalten	32,5	=
enthalten aber	31,2	=
Also aus der Blutbahn getreten	1,3	=

V. 15. Juni 1899. Hund ♂, 7800 g. Hungert seit 24 Stunden.
Geschätzte Blutmenge: 546.

10 h. 56 m. 0,05 Morph. mur. subcutan. Gute Narkose.

11 h. 52 m. Entnahme von 30 ccm Blut (I) aus der Carotis.

11 h. 56 m.—1 h. 8 m. Einlauf von 1870 ccm Kochsalzlösung von 0,92 Proc.
($\Delta = -0,574^0$) = 24 Proc. des Körpergewichts in die Vena
jugularis. Einlaufsgeschwindigkeit 3,5 ccm pro Minute und
Kilogramm.

1 h. 8 m. Ende des Einlaufs. Entnahme von 60 ccm Blut (II) aus der
Carotis.

Diurese:

11 h. 56 m.—12 h. 6 m.:	2,1 ccm	Harn a
12 h. 6 m.—12 h. 16 m.:	5,0	Harn b = 77 ccm mit 0,74 NaCl
12 h. 16 m.—12 h. 26 m.:	12,0	
12 h. 26 m.—12 h. 36 m.:	18,0	
12 h. 36 m.—12 h. 46 m.:	21,0	
12 h. 46 m.—12 h. 56 m.:	21,0	
12 h. 56 m.—1 h. 6 m.:	24,0	Harn c mit 0,18 NaCl
		103,0 ccm mit 0,94 NaCl.

Harn ohne Eiweiss und Zucker.

Blut:

	I	II	Proc.
Hämoglobin . . .	8,29 Proc.	3,79 Proc.	45,7 Proc.
Blutverdünnung . .	1 : 2,187		
Trockensubstanz . .	6,67 Proc.	3,31	49,6
Spec. Gewicht . . .	1020,8	1012,4	60
Eiweiss	5,38 Proc.	1,90 Proc.	35,3
NaCl	0,636	0,905	127
Δ	-0,602°	-0,611°	+0,009°

Harn:

	b	c
Spec. Gewicht	1008,2	1005,1
NaCl	0,967	0,736

Eingeführt	1870 ccm mit 16,83 NaCl
Ausgeschieden	103 " " 0,94 "
Im Körper geblieben	1767 " " 15,89 "

Davon haben das Blut (546—30 = 516) verdünnt 612 ccm = 35 Proc., 1155 sind aus der Blutbahn getreten.

Blutmenge II: 1128.

In 516 Blut I sind 36 Proc. Körperchen = 186

64 " Serum = 330

Körpervolumen in Blut II (128,2 : 129,6) = 188

Also aus 330 Serum I sind 940 Serum II geworden.

330 Serum I enthalten	22,0 Trockensubstanz
612 Einlauf "	5,6 "
940 Serum II sollten enthalten	27,6 "
enthalten aber	31,1 "
Also in die Blutbahn getreten	3,5 "

330 Serum I enthalten	17,8 Eiweiss
612 Einlauf "	— "
940 Serum II sollten enthalten	17,8 "
enthalten aber	17,9 "
Also in die Blutbahn getreten	0,1 "

330 Serum I enthalten	2,10 NaCl
612 Einlauf "	5,63 "
940 Serum II sollten enthalten	7,73 "
enthalten aber	7,57 "
Also aus der Blutbahn getreten	0,16 "

(Mehrausscheidung durch den Harn \pm 0.)

VI. 23. Juni 1899. Hund ♀, 8200 g. Geschätzte Blutmenge: 574.

9 h. 30 m. 0,05 Morph. mur. subcutan.

10 h. 0,01 " " " Gute Narkose.

11 h. 2 m. Entnahme von 51 ccm Blut (I) aus der Carotis.

11 h. 3 m.—11 h. 28 m. Einlauf von 930 ccm Kochsalzlösung von 0,927 Proc. ($\Delta = -0,585^0$) = 11 Proc. des Körpergewichts in die Vena jugularis. Einlaufsgeschwindigkeit 4,5 ccm pro Minute und Kilogramm.

11 h. 28 m. Entnahme von 70 ccm Blut (II) aus der Carotis.

Diurese:

10 h. 48 m.—10 h. 58: 1,2 ccm Harn a vor dem Versuch

10 h. 58 m.—11 h. 8: 2,0 " } " b = 68 ccm mit 0,57 g NaCl

11 h. 8 m.—11 h. 18: 66,0 " }

11 h. 18 m.—11 h. 28: 115,0 " " c mit 0,86 NaCl

183,0 mit 1,43 NaCl.

Harn ohne Eiweiss und Zucker.

	Blut:		Proc.
	I	II	
Hämoglobin . . .	20,71 Proc.	14,69 Proc.	70,9 Proc.
Blutverdünnung . .	1 : 1,4104		
Trockensubstanz . .	8,69 Proc.	5,41 Proc.	60,9 "
Spec. Gewicht . .	1020,8	1017,1	82,2 "
Eiweiss	7,33 Proc.	3,84 Proc.	52,4 "
NaCl	0,655 "	0,767 "	117 "
Δ	-0,650°	-0,632°	-0,018°

	Harn:	
	b	c
Spec. Gewicht	1006,2	1005,5
NaCl	0,833	0,752
Eingeführt	930 cem mit 8,62 NaCl	
Ausgeschieden	183 "	1,43 "
Im Körper geblieben	747 "	7,19 "

Davon haben das Blut (574 - 51 = 523) verdünnt 215 = 29 Proc.
532 sind aus der Blutbahn getreten.

Blutmenge II: 738.

In 523 Blut I sind 36 Proc. Körperchen = 188

64 " Serum = 335

Aus 188 Körperchen I sind (122,5 : 125) 192 Körperchen II geworden.

Also aus 335 Serum I sind 546 Serum II geworden (738 - 192 = 546).

335 Serum I enthalten	31,1	Trockensubstanz
215 Einlauf "	2,0	"
546 Serum II sollten enthalten	33,1	"
enthalten aber nur	29,5	"
Also aus der Blutbahn getreten	3,6	"

335 Serum I enthalten	24,6	Eiweiss
215 Einlauf "	—	"
546 Serum II sollten enthalten	24,6	"
enthalten aber nur	21,0	"
Also aus der Blutbahn getreten	3,6	"
= 15 Proc. des Bluteiweisses.		

335 Serum I enthalten	2,19	NaCl
215 Einlauf "	1,99	"
546 Serum II sollten enthalten	4,18	"
enthalten aber	4,19	"

Differenz 0,01

Durch den Harn zu wenig ausgeschieden 0,27.

Also Gesamtabgabe an die Gewebe 0,26.

C. Infusion von ca. 0,6procent. Kochsalzlösung.

a. mit grösserer Einlaufgeschwindigkeit.

VII. 27. Juni 1899. Hund ♀, 12,800 g. Hunger seit 24 Stunden.

Geschätzte Blutmenge 896.

9 h. 55 m. 0,07 Morph. mur. subcutan.

10 h. 15 m. 0,01 " " " Tiefe Narkose.

Von 10 h. 55 m. an künstliche Athmung.

11 h. 10 m. Entnahme von 51 ccm Blut (I) aus der Carotis.

11 h. 11 m.—12 h. 11 m. Einlauf von 2530 ccm Kochsalzlösung von 0,582 Proc. ($\Delta = -0,364^0$) = 20 Proc. des Gewichts in die Vena jugularis. Einlaufgeschwindigkeit = 3,3 ccm pro Minute und Kilogramm.

12 h. 11 m. Entnahme von 75 ccm Blut (II) aus der Carotis.

Diurese: beginnt stark nach 7 m. und Einlauf von 330 ccm.

11 h. 1 m.—11 h. 11: 0,0 ccm Harn a vor dem Versuch

11 h. 11 m.—11 h. 21: 2,0 " }

11 h. 21 m.—11 h. 31: 13,0 " }

11 h. 31 m.—11 h. 41: 26,0 " }

11 h. 41 m.—11 h. 51: 31,0 " }

11 h. 51 m.—12 h. 1: 50,0 " }

12 h. 1 m.—12 h. 11: 61,0 " c mit 0,22 NaCl

183,0 " mit 1,14 NaCl

Harn ohne Eiweiss und Zucker

Blut:

	I	II	Proc.
Hämoglobingehalt .	21,14 Proc.	12,99 Proc.	61,4 Proc.
Blutverdünnung .	1 : 1,627		
Trockensubstanz .	9,01 Proc.	4,24 Proc.	47,1 "
Spec. Gewicht . .	1023,6	1013,8	58,5 "
Eiweiss	7,52 Proc.	3,15 Proc.	41,9 "
NaCl	0,555 "	0,667 "	120,5 "
Δ	-0,626°	-0,562°	-0,064°

Harn:

	b	c
Spec. Gewicht	1007,1	1003,6
NaCl	0,753	0,367

Eingeführt 2530 ccm mit 14,72 NaCl

Ausgeschieden 183 " " 1,14 "

Im Körper geblieben 2347 " " 13,58 "

Davon haben das Blut (896—51 = 845) verdünnt 530 ccm = 23 Proc. 1817 ccm sind aus der Blutbahn getreten.

Blutmenge II: 1375.

In 845 Blut I sind 36 Proc. Körperchen = 304

64 " Serum = 541

Aus 304 Körperchen I sind (126:137) 331 Körperchen II geworden.

Also aus 541 Serum I sind 1044 Serum II geworden (1375—331 = 1044).

541 Serum I enthalten	48,7	Trockensubstanz
530 Einlauf	3,1	"
<hr/>		
1044 Serum II sollten enthalten	51,8	"
enthalten aber nur	44,3	"
<hr/>		
Also aus der Blutbahn getreten	7,5	"

541 Serum I enthalten	40,7	Eiweiss
530 Einlauf	—	"
<hr/>		
1044 Serum II sollten enthalten	40,7	"
enthalten aber nur	32,9	"
<hr/>		
Also aus der Blutbahn getreten	7,8	"
<hr/>		
= 19 Proc. des gesammten Eiweisses.		

541 Serum I enthalten	3,00	NaCl
530 Einlauf	3,08	"
<hr/>		
1044 Serum II sollten enthalten	6,08	"
enthalten aber	6,96	"
<hr/>		
Also in der Blutbahn retinirt	0,88	"
<hr/>		
Mehrausscheidung durch den Harn	0,07	
Gesammtretention	0,95	

VIII. 3. Juli 1899. Hund ♀, 11300 g. Hunger seit 24 Stunden. Geschätzte Blutmenge 791.

9 h. 15 m. 0,07 Morph. mur. subcutan. Gute Narkose.

10 h. 58 m. Entnahme von 45 ccm Blut (I) aus der Carotis.

10 h. 59 m.—11 h. 57 m. Einlauf von 2290 ccm Kochsalzlösung von 0,567 Proc. ($\Delta = -0,367^\circ$) = 20 Proc. des Gewichts in die Vena jugularis. Einlaufgeschwindigkeit = 3,5 ccm pro Minute und Kilogramm.

11 h. 58 m. Entnahme von 80 ccm Blut (II) aus der Carotis.

Der Hund bleibt ruhig liegen, während der Harn gesammelt wird.

3 h. 10 m. Entnahme von 83 ccm Blut (III) aus der Carotis.

Diurese: beginnt nach 5 Minuten und Einlauf von 240 ccm.

10 h. 47 m.—10 h. 57 m.: 0,5 ccm Harn a vor dem Versuch.

10 h. 57 m.—11 h. 7 m.: 1,5 "

11 h. 7 m.—11 h. 17 m.: 32,5 "

11 h. 17 m.—11 h. 27 m.: 45,5 "

11 h. 27 m.—11 h. 37 m.: 52,0 "

11 h. 37 m.—11 h. 47 m.: 54,0 "

11 h. 47 m.—11 h. 57 m.: 57,0 "

$\left. \begin{array}{l} \text{Harn b} = 185,5 \text{ ccm} \\ \text{mit } 1,84 \text{ NaCl} \end{array} \right\}$	Harn b + c
	= 242,5 mit
	2,27 NaCl
	= 0,9 Proc.

11 h. 57 m.—12 h. 7 m.: 64,0 ccm	}	Harn d = 401 ccm mit 3,08 NaCl
12 h. 7 m.—12 h. 17 m.: 68,0 "		
12 h. 17 m.—12 h. 27 m.: 44,0 "		
12 h. 27 m.—12 h. 47 m.: 63,0 " (31,5 in 10 m.)		
12 h. 47 m.—12 h. 57 m.: 28,0 "		
12 h. 57 m.—1 h. 7 m.: 25,0 "		
1 h. 7 m.—1 h. 17 m.: 19,0 "		
1 h. 17 m.—1 h. 27 m.: 17,5 "		
1 h. 27 m.—2 h. 27 m.: 57,5 " (9,6 in 10 m.)		
2 h. 27 m.—2 h. 37 m.: 6,0 "		
2 h. 37 m.—2 h. 47 m.: 5,0 "		
2 h. 47 m.—2 h. 57 m.: 4,0 "		

Gesammtausscheidung: 643,5 mit 5,35 g NaCl.

Harn: ohne Eiweiss; b + c: ohne Zucker; d: Zucker in Spuren.

	Blut:				
	I	II	Proc.	III	Proc. von I
Hämoglobingehalt .	17,684 Proc.	12,087 Proc.	68 Proc.	17,258 Proc.	98 Proc.
Blutverdünnung .	1 : 1,463			1 : 1,020	
Trockensubstanz .	7,77 Proc.	4,14 Proc.	53 "	5,71 Proc.	74 Proc.
Spec. Gewicht . .	1020,4	1013,9	68 "	1018,6	91 "
Eiweiss	6,58 Proc.	3,17 Proc.	48 "	4,57 Proc.	69 "
NaCl	0,667 "	0,647 "	97 "	0,613 "	92 "
Δ	—0,608°	—0,648°	+0,040	—0,553°	—0,055

	Harn:		
	b	c	d
Spec. Gewicht	1009,4	1006,0	1008,2
NaCl . . .	0,993	0,753	0,767

Peritonealflüssigkeit 6 ccm mit 0,94 Eiweiss.

Status bei Entnahme von Blut II:

Eingeführt	2290,0 ccm mit 12,98 NaCl
Ausgeschieden	242,5 " " 2,27 "

Im Körper geblieben 2047,5 " " 10,71 "

Davon haben das Blut (791—45 = 746) verdünnt 345 = 17 Proc. 1702,5 sind aus der Blutbahn getreten.

Blutmenge II: 1091.

In 746 Blut I sind 36 Proc. Körperchen = 269

64 " Serum = 477

Aus 269 Körperchen I sind (129 : 123) 256 Körperchen II geworden.

Also aus 477 Serum I sind 835 Serum II geworden (1091—256 = 835).

477 Serum I enthalten	37,1	Trockensubstanz
345 Einlauf	2,0	"
835 Serum II sollten enthalten	39,1	"
enthalten aber nur	34,6	"
Also aus der Blutbahn getreten	4,5	"

477 Serum I enthalten	31,4	Eiweiss
345 Einlauf	—	"
835 Serum II sollten enthalten	31,4	"
enthalten aber nur	26,5	"
Also aus der Blutbahn getreten	4,9	"
= 12 Proc. des gesammten Eiweisses.		

477 Serum I enthalten	3,18	NaCl
345 Einlauf	1,96	"
835 Serum II sollten enthalten	5,14	"
enthalten aber	5,40	"
Also in der Blutbahn retinirt	0,26	"
Mehrausscheidung durch den Harn:	0,90.	
Gesammtretention:	1,16.	

Status bei Entnahme von Blut III:

Aus 1011 Blut II (1091—80) sind (Eindickung 1 : 0,7) 708 Blut III geworden (Differenz 303). Also stammen von 401 ccm Harn 303 ccm aus dem Blut und 98 ccm aus dem Gewebe. Also noch in den Geweben 1604,5.

Im Moment II waren im Körper:

	2047,5 ccm mit 10,71 NaCl	
Ausgeschieden	401,0	3,08
Also im Moment III im Körper	1646,5	7,63
In den Geweben	1604,5	
Differenz	42,0	im Blute.

Stimmt genau (708 + 80—42 = 746).

Aus 240 (269—29) Körperchen I sind (129 : 138,5) 258 Körperchen III geworden.

Aus 784 (835—51) Serum II sind (708—258) 450 Serum III geworden.

784 Serum II enthalten	32,5	Trockensubstanz
450 " III	25,7	"
Verlust	6,8	"
Durch Harn an NaCl	3,1	"
Verlust an die Gewebe	3,7	"

784 Serum II enthalten	24,9	Eiweiss
450 " III	20,6	"
Verlust in die Gewebe	4,3	"
= 17 Proc. des Gesamteiweisses.		

Also haben während des ganzen Versuchs 29 Proc. des gesammten Bluteiweisses die Blutbahn verlassen.

784 Serum II enthalten	5,07 NaCl
450 " III "	2,76 "
Verlust	2,31 "
Verlust durch den Harn	3,08 "
Also aus den Geweben ins Blut	0,77 "

IX. 7. Juli 1899. Derselbe Hund wie in Versuch I. 9900 g. Wunde gut geheilt. Geschätzte Blutmenge: 693.

9 h. 45 m. 0,06 Morph. mur. subcutan. Gute Narkose.

11 h. 2 m. Entnahme von 40 ccm Blut (I) aus der Carotis.

11 h. 7 m.—12 h. 11 m. Einlauf von 2170 ccm NaCl-Lösung von 0,6 Proc. ($\Delta = -0,374^0$) = 22 Proc. des Körpergewichts in die Jugularis. — Einlaufgeschwindigkeit = 3,5 ccm pro Minute und Kilogramm.

12 h. 11 m. Entnahme von 40 ccm Blut II aus der Carotis. Der Hund bleibt ruhig liegen, während der Harn gesammelt wird.

3 h. 30 m. Entnahme von 40 ccm Blut (III) aus der Carotis.

Diurese: beginnt nach 4 Minuten und Einlauf von 240 ccm.

10 h. 50 m.—11 h. 0 m.: 5,8 ccm Harn a vor dem Versuch.

11 h. 0 m.—11 h. 10 m.: 6,2 "	$\left. \begin{array}{l} \text{Harn b} = 270,7 \\ \text{mit } 3,03 \text{ NaCl} \end{array} \right\} \begin{array}{l} \text{Harn b} + \text{c} \\ = 398,7 \text{ mit} \\ 4,00 \text{ NaCl} \\ = 1 \text{ Proc.} \end{array}$
11 h. 10 m.—11 h. 20 m.: 20,5 "	
11 h. 20 m.—11 h. 30 m.: 40,0 "	
11 h. 30 m.—11 h. 40 m.: 48,0 "	
11 h. 40 m.—11 h. 50 m.: 66,0 "	
11 h. 50 m.—12 h. 0 m.: 90,0 "	$\left. \begin{array}{l} \text{Harn c mit } 0,97 \text{ NaCl} \end{array} \right\}$
12 h. 0 m.—12 h. 10 m.: 128,0 "	

12 h. 10 m.—12 h. 20 m.: 130,0 ccm	$\left. \begin{array}{l} 22,8 \text{ in } 10 \text{ m.} \end{array} \right\} \begin{array}{l} \text{Harn d} = 669,5 \\ \text{mit } 5,36 \text{ NaCl} \end{array}$
12 h. 20 m.—12 h. 30 m.: 77,0 "	
12 h. 30 m.—12 h. 40 m.: 63,0 "	
12 h. 40 m.—12 h. 50 m.: 45,5 "	
12 h. 50 m.—1 h. 0 m.: 45,5 "	
1 h. 0 m.—1 h. 10 m.: 39,0 "	
1 h. 10 m.—1 h. 20 m.: 34,0 "	
1 h. 20 m.—2 h. 50 m.: 205,0 "	
2 h. 50 m.—3 h. 0 m.: 9,5 "	
3 h. 0 m.—3 h. 10 m.: 8,0 "	
3 h. 10 m.—3 h. 20 m.: 7,0 "	
3 h. 20 m.—3 h. 30 m.: 6,0 "	

Gesammtausscheidung: 1068 ccm mit 9,36 g NaCl = 0,9 Proc.

Harn: neutral. Eiweissfrei. In b und d Zuckerprobe deutlich, in c nur Spuren.

Blut:

	I	II	Proc.	III	Proc. von I
Hämoglobingehalt .	15,966 Proc.	10,54 Proc.	66 Proc.	14,46 Proc.	90,5 Proc.
Blutverdünnung .	1 :	1,515		1 : 1,104	
Trockensubstanz .	8,11 Proc	5,07 "	62,5 "	6,58 Proc.	81,1 "
Spec. Gewicht . .	1025,4	1017,0	66,9 "	1020,9	82,3 "
NaCl	0,644 Proc.	0,607 Proc.	94,3 "	0,550 Proc.	85,4 "
„	—0,613°	—0,541°	—0,072°	—0,539°	—0,074°

Eiweissbestimmungen verloren.

Harn:

	b	c	d
Spec. Gewicht	1010,8	1006,8	1008,5
NaCl . . .	1,12	0,76	0,80

Status bei Entnahme von Blut II.

Eingeführt 2170 ccm mit 13,02 NaCl

Ausgeschieden 399 " " 4,00 "

Im Körper geblieben 1171 " " 9,02 "

Davon haben das Blut (693—40 = 653) verdünnt 336 = 19 Proc.
1435 sind aus der Blutbahn getreten.

Blutmenge II: 989.

In 653 Blut I sind 36 Proc. Körperchen = 235

64 " Serum = 418

Aus 235 Körperchen I sind (128 : 140) 257 Körperchen II geworden.

Also aus 418 Serum I sind 732 Serum II geworden (989—257 = 732).

418 Serum I enthalten 33,9 Trockensubstanz

336 Einlauf " 2,0 "

732 Serum II sollten enthalten 35,9 "

enthalten aber 37,1 "

Also in die Blutbahn getreten 1,2 "

418 Serum I enthalten 2,69 NaCl

336 Einlauf " 2,02 "

732 Serum II sollten enthalten 4,71 "

enthalten aber nur 4,14 "

Also aus der Blutbahn getreten 0,27 "

Mehrausscheidung durch den Harn: 1,61.

Gesamttretention 1,34.

Status bei Entnahme von Blut III.

Aus 949 Blut II (989—40) sind (Eindickung 1 : 0,729) 692 Blut III geworden (Differenz: 257). Also stammen von 670 Harn d 257 ccm aus dem Blut und 413 ccm aus den Geweben. Also noch in den Geweben 1022 ccm.

Im Moment II waren im Körper:	1771 ccm	mit 9,02 NaCl
Ausgeschieden	670	5,36
Also im Moment III im Körper	1101	3,66
In den Geweben	1022	
Differenz	79	im Blute.
Stimmt genau ($692 + 40 - 79 = 653$).		

Aus 221 (235—14) Körperchen I sind (128 : 140,5) 243 Körperchen III geworden.

Aus 708 (732—26) Serum II sind (692—243) 449 Serum III geworden.

708 Serum II enthalten	35,9	Trockensubstanz
449 " III "	29,5	"
Verlust	6,4	"
Durch den Harn an NaCl	5,4	"
Verlust an die Gewebe	1,0	"
708 Serum II enthalten	4,30	NaCl
449 " III "	2,47	"
Verlust	1,83	"
Verlust durch den Harn	5,36	"
Also aus den Geweben ins Blut	3,53	"

Versuch X s. im Text S. 73—78.

b. Infusion von ca. 0,6 Proc. Kochsalzlösung mit geringer Einlaufgeschwindigkeit.

XI. 31. Juli 1899. Hund ♂, 25000 g. Hungert 24 Stunden. Geschätzte Blutmenge: 1750.

9 h. 20 m. 0,15 Morph. mur. subcutan. Gute Narkose.

10 h. 48 m. Entnahme von 50 ccm Blut (I).

10 h. 50 m.—12 h. 16 m. Einlauf von 2145 ccm Kochsalzlösung von 0,58 Proc. ($\Delta = -0,369^0$) = 8,6 Proc. des Körpergewichts in die Vena jugularis. Einlaufgeschwindigkeit = 1,0 ccm pro Minute und Kilogramm.

12 h. 16 m. Entnahme von 46 ccm Blut (II).

Der Hund bleibt ruhig liegen, während der Harn gesammelt wird.

3 h. 15 m. Entnahme von 45 ccm Blut (III).

Diurese: beginnt nach 12 Minuten und Einlauf von 375 ccm.

10 h. 35 m.—10 h. 45 m.: 1,0 ccm Harn a vor dem Versuch.

10 h. 45 m.—10 h. 55 m.:	0,75	"	Harn b = 165,5 mit 1,97 NaCl	Harn b + c = 223 ccm m. 2,57 NaCl und 3,75 g Trockensub- stanz.
10 h. 55 m.—11 h. 5 m.:	3,25	"		
11 h. 5 m.—11 h. 15 m.:	3,5	"		
11 h. 15 m.—11 h. 25 m.:	11,5	"		
11 h. 25 m.—11 h. 35 m.:	20,0	"		
11 h. 35 m.—11 h. 45 m.:	25,5	"		
11 h. 45 m.—11 h. 55 m.:	50,0	"		
11 h. 55 m.—12 h. 5 m.:	51,0	"	Harn c mit 0,6 NaCl	
12 h. 5 m.—12 h. 15 m.:	57,5	"		

12 h. 15 m.—12 h. 25 m.:	55,0 ccm	} Harn d = 261 ccm mit 2,89 NaCl und 4,47 Trockensubstanz
12 h. 25 m.—12 h. 35 m.:	35,0 "	
12 h. 35 m.—12 h. 45 m.:	31,5 "	
12 h. 45 m.—12 h. 55 m.:	21,0 "	
12 h. 55 m.—1 h. 5 m.:	21,0 "	
1 h. 5 m.—1 h. 15 m.:	20,0 "	
1 h. 15 m.—2 h. 15 m.:	58,0 " (9,7 in 10 m.)	
2 h. 15 m.—2 h. 25 m.:	10,0 "	
2 h. 25 m.—2 h. 35 m.:	4,5 "	
2 h. 35 m.—2 h. 45 m.:	6,5 "	
2 h. 45 m.—2 h. 55 m.:	5,5 "	
2 h. 55 m.—3 h. 5 m.:	5,0 "	
3 h. 5 m.—3 h. 15 m.:	8,0 "	

Gesamtausscheidung: 504 ccm mit 5,46 NaCl und 8,22 Trockensubstanz.

Blut:

	I	II	Proc.	III	Proc. von I
Hämoglobin . . .	16,891 Proc.	13,754 Proc.	51,49 Proc.	17,106 Proc.	101,27 %
Blutverdünnung . . .	1 : 1,227			1 : 0,987	
Trockensubstanz . . .	8,04 Proc.	6,12 "	76,1 "	6,78 Proc.	84,3 "
Spec. Gewicht . . .	1025,2	1019,7	78,2 "	1023,1	91,7 "
Eiweiss	5,94 Proc.	4,156 Proc.	70,0 "	4,588 Proc.	77,2 "
✓	-0,679°	-0,621°	-0,058°	-0,6125°	-0,0665°

Harn:

	b	c	d
Spec. Gewicht . . .	1014,6	1010,3	1012,7
NaCl	1,19 Proc.	1,053 Proc.	1,027 Proc.
Trockensubstanz . .	1,68 Proc.		1,59 "

Status bei Entnahme von Blut II.

Eingeführt	2145 ccm mit 12,44 NaCl
Ausgeschieden	223 " " 2,57 "
Im Körper geblieben	1922 " " 9,87 "

Davon haben das Blut (1750—50 = 1700) verdünnt 386 = 20 Proc.
1536 sind aus der Blutbahn getreten.

Blutmenge II: 2086.

In 1700 Blut I sind 36 Proc. Körperchen = 612
64 " Serum = 1088

Aus 612 Körperchen I sind (117,5 : 127) 661 Körperchen II geworden.

Also aus 1088 Serum I sind (2086—661) 1425 Serum II geworden.

1088 Serum I enthalten	87,5 Trockensubstanz
386 Einlauf	2,2 "
1425 Serum II sollten enthalten	89,7 "
enthalten aber nur	87,2 "
Also aus der Blutbahn getreten	2,5 "

1088 Serum I enthalten	64,6 Eiweiss
386 Einlauf	—
<hr/>	
1425 Serum II sollten enthalten	64,6
enthalten aber nur	59,2
<hr/>	
Also aus der Blutbahn getreten	5,4
= 8 Proc. des Gesamteiweisses.	

Status bei Entnahme von Blut III.

Aus 2040 (2086—46) Blut II sind (Eindickung 1 : 0,804) 1640 Blut III geworden (Differenz: 400).

Davon durch den Harn 281 ccm. In die Gewebe sind 119 ccm getreten. Also noch in den Geweben 1655.

Im Moment II waren im Körper:

	1922 ccm mit 9,87 NaCl
Ausgeschieden	281 = 2,89
Also im Moment III im Körper	1641 = 6,98
In den Geweben	1655 =
<hr/>	
Differenz	— 14 aus dem Blute.
(1640 + 46 + 14 = 1700.)	

Aus 596 (612—16) Körperchen I sind (117,5 : 128) 649 Körperchen III geworden.

Aus 1395 (1425—30) Serum II sind (1640—649) 991 Serum III geworden.

1395 Serum II enthalten	85,4 Trockensubstanz
991 " III	67,2
<hr/>	
Verlust	18,2
Verlust durch den Harn	4,5
<hr/>	
Verlust an die Gewebe	13,7
<hr/>	
1395 Serum II enthalten	58,0 Eiweiss
991 " III	45,5
<hr/>	
Verlust an die Gewebe	12,5
= 22 Proc. des Gesamteiweisses.	

Also sind während des Versuchs 28 Proc. des Serum eiweisses aus der Blutbahn getreten.

XII. 3. October 1899. Hund ♂, 12 100 g. Hunger seit 24 Stunden. Geschätzte Blutmenge: 847.

9 h. 35 m. 0,073 Morph. mur. subcutan. Gute Narkose.

11 h. 5 m. Entnahme von 45 ccm Blut (I).

11 h. 8 m.—12 h. 15 m. Einlauf von 785 ccm Kochsalzlösung von 0,57 Proc. ($\Delta = -0,360^0$) = 6,5 Proc. des Körpergewichts in die Jugularis. Einlaufsgeschwindigkeit 0,97 ccm pro Minute und Kilogramm.

12 h. 17 m. Entnahme von 45 ccm Blut (II).

Der Hund bleibt ruhig liegen, während der Harn gesammelt wird.

2 h. 45 m. Entnahme von 50 ccm Blut (III).

	Blutdruck	Diurese	
10 h. 55 m.—11 h. 05 m.	180 mm	3,2 ccm Harn a vor dem Versuch	
11 h. 05 m.—11 h. 15 m.	200 "	7,0 "	
11 h. 15 m.—11 h. 25 m.	220 "	16,0 "	Harn b+c = 285 ccm mit 1,75 NaCl und 4,5 Trockensubstanz
11 h. 25 m.—11 h. 35 m.	215 "	48,0 "	
11 h. 35 m.—11 h. 45 m.	215 "	42,0 "	
11 h. 45 m.—11 h. 55 m.	200 "	52,0 "	
11 h. 55 m.—12 h. 05 m.	— "	56,0 "	
12 h. 05 m.—12 h. 15 m.	190 "	64,0 "	Gesammtaus- scheidung = 534,5 ccm mit 2,77 NaCl, 5,1 Zucker, 9,2 Trocken- substanz.
12 h. 15 m.—12 h. 35 m.	180 "	81,0 " (40,5 in 10')	
12 h. 35 m.—12 h. 45 m.	— "	32,0 "	
12 h. 45 m.—12 h. 55 m.	— "	25,0 "	
12 h. 55 m.—1 h. 5 m.	— "	23,0 "	
1 h. 05 m.—1 h. 15 m.	170 "	18,0 "	
1 h. 15 m.—1 h. 25 m.	— "	13,0 "	
1 h. 25 m.—2 h. 25 m.	— "	47,0 " (7,8 in 10')	
2 h. 25 m.—2 h. 35 m.	170 "	4,5 "	
2 h. 35 m.—2 h. 45 m.	— "	4,0 "	
2 h. 45 m.—2 h. 55 m.	— "	2,0 "	

Harn vom Tage vorher: ⊖ Eiweiss ⊖ Zucker

" a : alkal. ⊖ " viel
 " b + c: " ⊖ " 1,09 Proc.
 " d : " ⊖ " 0,8 "

Blut:

	I	II	°/o	III	% von I	% von II
Hämoglobin . . .	22,309°/o	18,211°/o	81,63°/o	21,659°/o	97,09°/o	118,93°/o
Blutverdünnung .	1 : 1,225				1 : 1,030	1 : 0,841
Trockensubstanz .	8,24°/o	6,70°/o	81,3°/o	7,55°/o	91,6°/o	
Eiweiss	6,776°/o	5,104°/o	75,3°/o	5,764°/o	85,1°/o	
NaCl	0,626 "	0,660 "	105,4 "	0,863 "	137,9 "	
„	—0,625°	—0,597°	—0,026°	—0,615°	—0,007°	

Harn:

	b + c	d
NaCl	0,613	0,407
Trockensubstanz .	1,69	1,36

Status bei Entnahme von Blut II.

Eingeführt 785 ccm mit 4,47 NaCl

Ausgeschieden 285 " " 1,75 "

Im Körper geblieben 500 " " 2,72 "

Davon haben das Blut (847—45 = 802) verdünnt: 180 = 36 Proc.
320 sind aus der Blutbahn getreten.

Blutmenge II: 982.

In 802 Blut I sind 36 Proc. Körperchen = 289

64 " Serum = 513

Aus 289 Körperchen I sind (126,5 : 131) 299 Körperchen II geworden.

Also aus 513 Serum I sind (982—299) 683 Serum II geworden.

513 Serum I enthalten	42,3	Trockensubstanz
180 Einlauf	1,0	"
683 Serum II sollten enthalten	43,3	"
enthalten aber	45,8	"
	2,5	"
Durch den Harn ausser NaCl	3,0	"
Also aus den Geweben ins Blut	5,5	"

513 Serum I enthalten	34,8	Eiweiss
180 Einlauf	—	"
683 Serum II sollten enthalten	34,8	"
enthalten aber	34,9	"
Differenz	+ 0,1	"

513 Serum I enthalten	3,21	NaCl
180 Einlauf	1,03	"
683 Serum II sollten enthalten	4,24	"
enthalten aber	4,51	"
Also in der Blutbahn retinirt	0,27	"
Mehrausscheidung durch den Harn	0,13.	
Gesamttretention	0,40.	

Status bei Entnahme von Blut III.

Aus 937 Blut II (982—45) sind (Eindickung 1 : 0,841) 788 Blut III geworden. Differenz: 149.

Durch den Harn 249,5. Also aus den Geweben ins Blut geflossen 100,5. Also noch in den Geweben: 219,5.

Aus 273 (289—16) Körperchen I sind (126,5 : 127,5) 275 Körperchen III geworden.

Aus 654 (683—29) Serum II sind (788—275) 513 Serum III geworden.

Im Moment II waren im Körper:

	500,0 ccm mit 2,72 NaCl
Ausgeschieden	249,5 " " 1,02 "
Also im Moment III im Körper	250,5 " " 1,70 "
In den Geweben	219,5 " "
Differenz	31,0 " im Blut.
	(788 + 45—31 = 802.)

654 Serum II enthalten	43,8	Trockensubstanz
513 " III	38,7	"
Verlust	5,1	"
Verlust durch den Harn	3,4	"
Also aus dem Blute ins Gewebe	1,7	"

654 Serum II enthalten	33,4 Eiweiss
513 " III "	29,6 "
Aus dem Blute ins Gewebe getreten 3,8 "	
= 11 Proc. des Gesamtserumeiweisses.	

654 Serum II enthalten	4,32 NaCl
513 " III "	4,43 "
Gewinn 0,11 "	
Verlust durch den Harn 1,02 "	
Also aus dem Gewebe ins Blut 1,13 "	

D. Infusion von 0,44procent. Kochsalzlösung.

XIII. 22. Juli 1899. Derselbe Hund wie in Versuch III, 11600 g.
 Hungert seit 24 Stunden. Geschätzte Blutmenge = 812.

9 h. 50 m. 0,07 Morph. mur. subcutan. Gute Narkose.

11 h. 28 m. Entnahme von 45 ccm Blut (I).

11 h. 37 m.—12 h. 37 m. Einlauf von 2260 ccm NaCl-Lösung von 0.44 Proc.
 ($\Delta = -0,289^0$) = 19 Proc. des Körpergewichts in die Vena
 jugularis. Einlaufgeschwindigkeit: 3,25 ccm pro Minute und
 Kilogramm.

12 h. 37 m. Entnahme von 45 ccm Blut (II).

Der Hund bleibt ruhig liegen während der Harn gesammelt
 wird.

1 h. 16 m. Entnahme von 45 ccm Blut (III):

Diurese:

11 h. 16 m.—11 h. 26 m.:	2,5 ccm	} Harn a vor dem Versuch.
11 h. 26 m.—11 h. 36 m.:	1,5 "	
11 h. 36 m.—11 h. 46 m.:	4,5 "	} Harn b = 158,0 mit 1,47 NaCl
11 h. 46 m.—11 h. 56 m.:	17,5 "	
11 h. 56 m.—12 h. 6 m.:	25,0 "	
12 h. 6 m.—12 h. 16 m.:	52,0 "	
12 h. 16 m.—12 h. 26 m.:	59,0 "	} Harn c mit 0,4 NaCl
12 h. 26 m.—12 h. 36 m.:	62,5 "	
12 h. 36 m.—12 h. 46 m.:	72,0 "	} Harn d = 180 mit 1,03 NaCl und 1,15 Trockensubstanz.
12 h. 46 m.—1 h. 6 m.:	81,0 "	
1 h. 6 m.—1 h. 16 m.:	37,0 "	

Gesammtausscheidung: 400,5 ccm mit 2,9 NaCl und 3,29 Trocken-
 substanz.

Harn: ohne Eiweiss. c und d zuckerfrei. In b Spuren von Zucker.

	Blut:				
	I	II	%	III	Proc. von I
Hämoglobingehalt	6,141 ⁰ / ₀	4,532 ⁰ / ₀	73,8 ⁰ / ₀	5,529 ⁰ / ₀	90 %
Blutverdünnung		1 : 1,355		1 : 1,106	
Trockensubstanz	6,34 "	4,61 "	72,7 "	4,94 ⁰ / ₀	77,9 "
Spec. Gewicht	1021,4	1016,4	76,6 "	1017,2	80,4 "
Eiweiss	4,432 ⁰ / ₀	2,560 ⁰ / ₀	64,5 "	3,276 ⁰ / ₀	73,9 "
NaCl	0,697 "	0,627 "	90 "	0,600 "	86,1 "
Δ	-0,590 ⁰ / ₀	-0,509 ⁰ / ₀	-0,081 ⁰ / ₀	-0,545 ⁰ / ₀	-0,045 ⁰ / ₀

Harn :			
	b	c	d
Spec. Gewicht . .	1007,4	1005,0	1004,5
NaCl	0,933	0,640	0,573
Trockensubstanz .	0,97		0,64

Status bei Entnahme von Blut II.

Eingeführt	2260,0 ccm mit 9,94 NaCl
Ausgeschieden	220,5 " " 1,87 "
Im Körper geblieben	2039,5 " " 8,07 "

Davon haben das Blut (812—45 = 767) verdünnt: 272 = 13 Proc. 1767,5 sind aus der Blutbahn gegangen.

Blutmenge II: 1039.

In 767 Blut I sind 36 Proc. Körperchen = 276
64 " Serum = 491

Aus 276 Körperchen I sind (132:145,5) 304 Körperchen II geworden.

Also aus 491 Serum I sind (1039—304) 735 Serum II geworden.

491 Serum I enthalten	31,1	Trockensubstanz
272 Einlauf	1,2	"
735 Serum II sollten enthalten	32,3	"
enthalten aber	33,9	"
	1,6	"
Durch den Harn ausser NaCl	0,3	"
Also in die Blutbahn getreten	1,9	"

491 Serum I enthalten	21,8	Eiweiss
272 Einlauf	"	"
735 Serum II sollten enthalten	21,8	"
enthalten aber nur	21,0	"
Also aus der Blutbahn getreten	0,8	"

491 Serum I enthalten	3,42	NaCl
272 Einlauf	1,20	"
735 Serum II sollten enthalten	4,62	"
enthalten aber	4,61	"
Differenz	—0,01	"
Mehrausscheidung durch den Harn	0,90.	
Gesammtretention	0,59.	

Status bei Entnahme von Blut III.

Aus 994 (1039—45) Blut II sind (Eindickung 1 : 0,819) 814 Blut III geworden (Differenz 180).

Davon durch den Harn 180. In die Gewebe \pm 0. Also noch in den Geweben 1767,5.

Im Moment II waren im Körper:

	2039,5 mit 8,07 NaCl
Ausgeschieden	180,0 " 1,03 "
Also im Moment III im Körper	1859,5 " 7,04 "
In den Geweben	1767,5
Differenz	92,0 im Blut
	(814 + 45 - 92 = 767).

Aus 260 (276—16) Körperchen I sind (132 : 140) 276 Körperchen III geworden.

Aus 706 (735—29) Serum II sind (814—276) 538 Serum III geworden.

706 Serum II enthalten	32,5 Trockensubstanz
538 " III "	26,6 "
Verlust	5,9 "
Verlust durch den Harn	1,2 "
Also aus dem Blut ins Gewebe	4,7 "

706 Serum II enthalten	20,2 Eiweiss
538 " III "	17,6 "
Also aus dem Blut ins Gewebe	2,6 "
= 13 Proc. des Gesamteiweisses.	

706 Serum II enthalten	4,43 NaCl
538 " III "	3,23 "
Verlust	1,20 "
Verlust durch den Harn	1,03 "
Also aus dem Gewebe ins Blut	0,17 "

E. Infusion von concentrirter Kochsalzlösung.

XIV. 11. September 1899. Hund ♀, 12300 g. Hungert seit 24 Stunden. Geschätzte Blutmenge: 861.

- 1 h. 0,074 Morph. mur. subcutan. Gute Narkose.
 3 h. 33 m. Entnahme von 45 ccm Blut (I).
 3 h. 43 m.—3 h. 58 m. Einlauf von 25,0 ccm conc. NaCl-Lösung mit 8,75 NaCl in 15 Minuten in die Vena femoralis.
 4 h. 3 m. Entnahme von 45 ccm Blut (II).
 Der Hund bleibt ruhig liegen während der Harn gesammelt wird.
 4 h. 54 m. Entnahme von 45 ccm Blut (III).

Diurese: beginnt nach 6 Minuten und Einlauf von 10 ccm.

3 h. 22 m.—3 h. 32:	6,0 ccm	} Harn a vor dem Versuch.
3 h. 32 m.—3 h. 42:	5,0 "	
3 h. 42 m.—3 h. 52:	8,0 "	} Harn b = 40,0 mit 0,5 NaCl und 1,3 Trockensubstanz.
3 h. 52 m.—4 h. 2:	32,0 "	

4 h. 2 m.—4 h. 12: 16,0	✓	Harn c = 42,5 mit 0,7 NaCl und 1,6 Trockensubstanz.
4 h. 12 m.—4 h. 22: 10,0	✓	
4 h. 22 m.—4 h. 32: 8,0	✓	
4 h. 32 m.—4 h. 42: 5,0	✓	
4 h. 42 m.—4 h. 52: 3,5	✓	

Gesammtausscheidung b + c = 82,5 mit 1,2 NaCl und 2,9 Trockensubstanz.

Harn: a, b + c viel Zucker, in b + c geringe Spuren von Eiweiss.

	Blut:				
	I	II	%	III	%
Hämoglobin . .	19,757%	18,006%	91,14%	18,468%	93,45%
Blutverdünnung .	1:1,097			1:1,070	
Trockensubstanz .	8,51	6,98	82	7,59	89
Spec. Gewicht . .	1024,6	1023,1	94	1024,3	99
Eiweiss	6,710%	4,756%	70,9	5,494%	81,9
NaCl	0,660	0,850	129	0,827	126
Δ	—0,681°	—0,749°	+0,068°	—0,681°	±0

Harn:

	b	c
Spec. Gewicht . .	1021,7	1026,7
NaCl	1,28	1,63
Trockensubstanz .	3,14	3,71

Status bei Entnahme von Blut II.

Eingeführt	25 ccm	mit 8,75 NaCl
Ausgeschieden	40	0,50
Aus den Geweben	15	Im Körper 8,25

Aus 816 (861—45) Blut I sind 895 Blut II geworden. Differenz 79. Also sind incl. des 15 ccm in den Harn gegangenen Gewebswassers 94 ccm Wasser aus den Geweben ins Blut getreten.

In 816 Blut I sind 36 Proc. Körperchen = 294
64 Serum = 522

Aus 294 Körperchen I sind (117,5:105) 263 Körperchen II geworden.

Aus 522 Serum I sind (895—263) 632 Serum II geworden.

522 Serum I enthalten	44,42	Trockensubstanz
dazu	8,25	
632 Serum II sollten enthalten	52,67	
enthalten aber nur	44,11	
Verlust	8,56	
Davon durch den Harn ausser NaCl	0,8	
Also in die Gewebe	7,76	
522 Serum I enthalten	35,0	Eiweiss
632 " II sollten enthalten	35,0	
enthalten aber nur	30,1	
Also in die Gewebe	4,9	
= 14 Proc. des Gesamteiweisses.		

522 Serum I enthalten	3,45 NaCl
dazu	8,25 "
632 " II sollten enthalten	11,70 "
enthalten aber nur	5,37 "
Also in die Gewebe getreten	6,33 "
= 77 Proc. des eingeführten NaCl	

Status bei Entnahme von Blut III.

Aus 850 (895—45) Blut II sind (Eindickung 1 : 0,9896) 841,5 Blut III geworden. Differenz 8,5.

Durch den Harn ausgeschieden 42,5. Also aus den Geweben ins Blut getreten 34, in beiden Perioden zusammen 128 ccm Wasser.

Kochsalz durch den Harn ausgeschieden 0,7. Also noch im Körper 7,55 g.

278 (294—16) Körperchen I sind (117,5 : 117,5) unverändert geblieben.

Also 603 (632—29) Serum II sind (841—278) 563 Serum III geworden.

603 Serum II enthalten	42,1 Trockensubstanz
563 " III "	42,7 "
Vermehrung	0,6 "
Verlust durch den Harn	1,6 "
Aus den Geweben ins Blut	2,2 "

603 Serum II enthalten	28,7 Eiweiss
563 " III "	30,9 "
Aus den Geweben ins Blut	2,2 "

603 Serum II enthalten	5,13 NaCl
563 " III "	4,66 "
Verlust	0,47 "
Verlust durch den Harn	0,70 "
Aus den Geweben ins Blut	0,23 "
Noch in den Geweben	6,1 "

XV. Hund ♀, 11100 g. Hungert 24 Stunden. Geschätzte Blutmenge: 777.

9 h. 40 m. 0,067 Morph. mur. subcutan.

11 h. 15 m. Entnahme von 45 ccm Blut (I).

11 h. 17 m.—11 h. 23. Einlauf von 25 ccm conc. NaCl-Lösung mit 8,75 g NaCl in 6 Minuten in die Vena femoralis sinistra.

11 h. 26 m. Entnahme von 45 ccm Blut (II).

1 h. 7 m. " " 45 " " (III).

Diurese:

11 h. 5 m.—11 h. 15 m.: 5,0 ccm Harn a vor dem Versuch.

11 h. 15 m.—11 h. 25 m.: 15,0 " Harn b mit 0,18 NaCl und 0,65 Trockensubstanz.

11 h. 25 m.—11 h. 35 m.:	12,5	} Harn c = 86,0 ccm mit 1,25 NaCl und 3,41 Trockensubstanz.
11 h. 35 m.—11 h. 45 m.:	9,0	
11 h. 45 m.—11 h. 55 m.:	8,5	
11 h. 55 m.—12 h. 5 m.:	9,0	
12 h. 5 m.—12 h. 15 m.:	9,0	
12 h. 15 m.—12 h. 25 m.:	11,5	
12 h. 25 m.—12 h. 35 m.:	8,5	
12 h. 35 m.—12 h. 45 m.:	7,0	
12 h. 45 m.—12 h. 55 m.:	6,0	
12 h. 55 m.—1 h. 5 m.:	5,0	

Gesammtausscheidung b + c = 101 ccm mit 1,43 NaCl und 4,06 Trockensubstanz.

Harn a: sauer ⊖ Eiweiss. Zucker viel.

„ b: alkal. ⊖ „ „

„ c: „ ⊖ „ „

	I	II	%	III	% von I
Hämoglobingehalt .	17,771%	13,598%	76,5%	16,636%	93,63%
Blutverdünnung .	1 : 1,307			1 : 1,068	
Trockensubstanz .	8,34%	6,31%	75,7 =	7,78%	93,3 =
Spec. Gewicht .	1025,9	1021,4	82,6 =	1024,8	95,8 =
Eiweiss .	6,336%	4,146%	65,4 =	5,746%	90,7 =
NaCl .	0,647	0,853	131,8 =	0,807	124,7 =
„	-0,614°	-0,730°	+0,116°	-0,698°	+0,084°

Harn:

	b	c
NaCl	1,193	1,453
Trockensubstanz .	4,36	3,96

Status bei Entnahme von Blut II.

Eingeführt 25 ccm mit 8,75 NaCl

Ausgeschieden 15 „ „ 0,18 „

Im Körper 10 „ „ 8,57 „

Aus 732 (777—45) Blut I sind 957 Blut II geworden. Differenz 225.
Also aus den Geweben ins Blut getreten 215 ccm Wasser.

In 732 Blut I sind 36 Proc. Körperchen = 264

64 „ Serum = 468

Aus 264 Körperchen I sind (128:108,5) 224 Körperchen II geworden.

Aus 468 Serum I sind (957—224) 733 Serum II geworden.

468 Serum I enthalten 39,03 Trockensubstanz

dazu 8,57 „

703 Serum II sollten enthalten 47,60 „

enthalten aber nur 46,25 „

Verlust 1,35 „

Davon durch den Harn ausser NaCl 0,47 „

Also aus dem Blut ins Gewebe 0,58 „

468 Serum I enthalten	29,7 Eiweiss
733 " II sollten enthalten	29,7 "
enthalten aber	30,4 "
Also aus dem Gewebe ins Blut	0,7 "
468 Serum I enthalten	3,03 NaCl
dazu	8,57 "
733 " II sollten enthalten	11,60 "
enthalten aber nur	6,25 "
Verlust in die Gewebe	5,35 =
= 61 Proc. des Eingeführten.	

Status bei Entnahme von Blut III.

Aus 912 (957—45) Blut II sind (Eindickung. 1 : 0,817) 745 Blut III geworden. Differenz: 167.

Davon durch den Harn 86,0. Also in die Gewebe zurück: 81 ccm.

NaCl durch den Harn ausgeschieden 1,25. Also noch im Körper 7,32 g.

Aus 248 (264—16) Körperchen I sind (128 : 114) 221 Körperchen III geworden.

Aus 704 (733—29) Serum II sind (745—221) 524 Serum III geworden.

704 Serum II enthalten	44,4 Trockensubstanz
524 " III "	40,8 "
Verlust	3,6 "
Verlust durch den Harn	3,4 "
Aus dem Blut ins Gewebe	0,2 "
704 Serum II enthalten	29,2 Eiweiss
524 " III "	30,1 "
Also aus dem Gewebe ins Blut	0,9 "
704 Serum II enthalten	6,01 NaCl
524 " III "	4,23 "
Verlust	1,78 "
Verlust durch den Harn	1,25 "
Aus dem Blut ins Gewebe	0,53 "
Also im Gewebe	5,88 "

V.

Aus dem pharmakologischen Institut zu Heidelberg.

Ueber Acetonglykosurie.

Von

W. Ruschhaupt.

Das Aceton hat als ein normales Zwischenproduct des Stoffwechsels (v. Jaksch¹⁾), das unter pathologischen Bedingungen in ungemein vermehrter Menge in den Ausscheidungen des Organismus erscheint, seit langer Zeit das Interesse der Forschung in Anspruch genommen. Experimentelle Untersuchungen nach den verschiedensten Richtungen liegen vor, seitdem das massenhafte Vorkommen bei Coma diabeticum festgestellt ist und eine Zeit lang auch mit dem Vergiftungsbild in diesem pathologischen Zustand in ursächlichen Zusammenhang gebracht wurde. Bei Albertoni²⁾, der die Wirkung des Acetons ausführlich untersuchte, findet sich auch die ältere Litteratur darüber zusammengestellt.

Trotz der zahlreichen Arbeiten über die Wirkung und das Verhalten des Acetons im Thierkörper, sowie über seine Herkunft ist aber die Thatsache nicht genügend bekannt, dass ein durch längere Zeit andauernd hoher Gehalt des Blutes an Aceton Glykosurie erzeugt.

Am leichtesten gelingt es, durch Aceton Glykosurie hervorzurufen, wenn man das Gift dem Organismus durch die Lungen zuführt. Einzelne Angaben über das Auftreten von Zucker im Harn bei Anwendung dieser Versuchsanordnung liegen vor, in denen die Erscheinung gelegentlich erwähnt, aber nicht weiter verfolgt wurde.

Die Vergiftung durch Aufnahme der Acetondämpfe hat Kruszk a³⁾ 1873 wohl zuerst an Fröschen angewandt und an diesen Thieren vollständige Narkose ähnlich der durch Alkohol und Aether beobachtet. Ein Meerschweinchen $\frac{1}{4}$ Stunde den Acetondämpfen ausgesetzt, zeigte

1) v. Jaksch, Zeitschrift f. physiol. Chemie Bd. VI. S. 541.

2) Albertoni, Archiv f. experiment. Pathol. u. Pathol. Bd. XVIII. S. 216.

3) Kruszk a, Dissert. Greifswald 1873.

keine Erscheinungen. Nach Kruszka studirte Kussmaul¹⁾ 1874 die Wirkung des eingeathmeten Acetons und betonte die Berausung und Betäubung, die das Gift hervorbringt. Seine Beschreibung der Acetonvergiftung ist so vollständig, dass ich auf dieselbe in jeder Beziehung verweisen kann. Glykosurie erwähnen aber beide Forscher nicht.

Buhl, der sich 1880²⁾ im Anschlusse an die Section eines Diabetesfalles mit dem Aceton und seiner Beziehung zum Coma beschäftigte, führte den Versuchsthieren das Gift gleichfalls mit der Athemluft zu. Dabei fand er in einem Falle Glykosurie. „Der Harn des Kaninchens (der der Hunde wurde nicht geprüft), besass ein starkes Reductionsvermögen für Fehling'sche Lösung. Sofern dieses auf die Anwesenheit von Traubenzucker zu schliessen berechtigt, entsprach derselbe einer ungefähren quantitativen Analyse zufolge einem Zuckergehalt von 1,5 Proc.“

Diese Notiz, auf die ich gelegentlich anderer Untersuchungen gestossen war, wurde für mich der Ausgangspunkt der vorliegenden Arbeit. Erst nach Abschluss meiner Versuche kam mir eine Angabe v. Jaksch's³⁾ zu Gesicht, der anschliessend an den Befund der Acetonvermehrung im Harn eines Epileptikers, Thiere gleichfalls Aceton inhaliren liess, da er einen Zusammenhang der Epilepsie mit Acetonautointoxication vermuthete. Er fand bei Kaninchen und Katzen Glykosurie. In die Litteratur ist auch diese gelegentliche Beobachtung nicht übergegangen.

Es gelingt sehr leicht, durch Acetonvergiftung Glykosurie zu erzeugen, wenn man nur dafür sorgt, dass hinreichende Mengen des Giftes längere Zeit im Körper kreisen. Hierfür sind aber die Bedingungen weitaus am günstigsten, wenn man die Versuchsthier in einer Atmosphäre von constantem Acetongehalt hält. Denn da nach den neuesten exacten Versuchen von Schwarz⁴⁾ bei andersartiger Application die Hauptmenge des eingeführten Acetons [im Verhältniss zum Harn etwa die 20—30 fache Menge] den Organismus durch die Lungen verlässt, so wird der wichtigste Ausscheidungsweg für das Gift verlegt, wenn man das Versuchsthier in einem Raume athmen lässt, in dem sich Aceton in dem Gasgemenge unter einem hohen Partiardruck befindet. Unter diesen Bedingungen kann sich das

1) Kussmaul, Deutsches Archiv für klin. Medicin Bd. XIV. S. 1.

2) Archiv f. Biologie Bd. XVI.

3) v. Jaksch, Zeitschrift für klin. Medicin Bd. X. S. 362.

4) Schwarz, Archiv f. experiment. Pathol. u. Pharmacol. Bd. XL. S. 69.

Gift im Körper anhäufen und stundenlang eine verhältnissmässig hohe Concentration an Aceton im Blute bestehen bleiben.

Ich hielt die Versuchsthiere in einer luftdicht schliessenden Glasglocke, durch welche Luft hindurchgesaugt wurde, die sich in einer Waschflasche mit Aceton je nach der höheren oder niederen Aussen-temperatur mehr oder weniger beladen hatte. In Uebereinstimmung mit der Schilderung Tappeiner's¹⁾ tritt zunächst ein Erregungsstadium ein, ähnlich wie bei anderen Körpern der Alkohol- und Chloroformgruppe; dann folgt völlige Narkose, die Thiere werden schlaff, athmen aber ruhig und rhythmisch weiter. Zuletzt kann der Tod durch Athemstillstand erfolgen. Bei niedriger Temperatur d. h. geringerem Acetongehalt der durchgesaugten Luft geht das Erregungsstadium bald vorüber und es tritt ruhige Narkose ein. Bei höherer Temperatur bezw. höherem Acetongehalt der Luft kann sich jedoch die Erregung längere Zeit erhalten und es kann darauf rasch, ohne dass vorher länger dauernde Narkose sich einstellt, der Tod durch Athemstillstand eintreten. Die Athmung wird im Erregungsstadium beschleunigt, um späterhin zur Norm zurückzukehren oder unter dieselbe zu sinken. Dyspnoe wurde nur äusserst selten und nur bei höherer Zimmertemperatur beobachtet. Auch bei tiefer Narkose treten in einzelnen Fällen geringe Andeutungen von klonischen Krämpfen ein, am häufigsten Kaumuskelkrämpfe und Laufbewegungen, und auch dies nur bei höherer Zimmertemperatur.

Je nach Dauer und Intensität der Acetonwirkung erwachen die Thiere nach verschieden langer Zeit aus der Narkose. Manchmal dauerte der comatöse Zustand nach der Entfernung der Thiere aus der Acetonathmosphäre noch einige Stunden an und in einem Falle beobachtete ich, dass eine Katze nach 2½ stündigem Aufenthalt unter der Glocke fast 1½ Tage lang in Narkose bei guter Athmung verharrte, dann sich aber völlig erholte (Versuch 7). Störend wirkte bei Katzen und Hunden das öfters eintretende Erbrechen. Durch Aspiration des Erbrochenen kann dann Erstickung erfolgen. In den meisten Fällen treten nachträglich Erscheinungen von Seiten der Lungen auf. Entweder infolge der Reizwirkung des Acetons bei seiner Aufnahme und der Ausscheidung durch die Lungen oder durch Aspiration des reichlich abgesonderten Speichels während der Narkose entstand oft genug Bronchopneumonie, die das Leben der Thiere gefährdete.

Die Einwirkung der Acetondämpfe wurde je nach dem Verhal-

1) Tappeiner, Deutsches Archiv für klin. Med. Bd. X. S. 362.

ten der Thiere kürzer oder länger durchgeführt, jedoch nie länger als 4 Stunden. Dauerte die Inhalation des Acetons nur kurze Zeit, etwa $\frac{1}{2}$ —1 Stunde, so trat keine Glykosurie auf, nach 2 stündiger Einwirkung begann Zucker im Harn aufzutreten; und der nach längerer Einwirkung gelassene Harn war ausnahmslos zuckerhaltig und zwar wurde an Kaninchen, Katzen und Hunden ein Zuckergehalt bis zu 7 und 10,6 Proc. beobachtet.

Bevor ich weitere Angaben über die Ausscheidung des Zuckers und des Acetons im Harn, über den Gehalt des Blutes an Zucker und Aceton und über die Menge des in der Leber enthaltenen Glykogenes mache, erscheint es nothwendig, die Methoden kurz anzuführen, die ich benutzte.

Im Harn wurde der Zucker einigemal nach Fehling und Pavy, meistens nach Knapp bestimmt. Durch Osazondarstellung und Gährung wurde die Anwesenheit von Traubenzucker erlärtert. Das Aceton im Harn wie im Blut wurde titrimetrisch nach der bekannten Methode von Messinger als Jodoform bestimmt. Die stark acetonthaltigen Flüssigkeiten wurden dabei auf das zehnfache Volumen gebracht. Das Blut war vorher durch Kaliumoxalat ungerinnbar gemacht. Normales Blut gab keine Jodoformreaction im Destillat. Damit durch Verdunstung des Acetons keine Verluste entstehen, wurde der Harn aus der Blase mittelst Katheters sofort in ein verschliessbares Messgefäss entleert. Bei weiblichen Kaninchen konnte ich ebenfalls in den meisten Fällen einen Metallkatheter benutzen. Gelang die Einführung nicht, so wurde der Harn abgedrückt und sofort in einen verschliessbaren Messcylinder aufgefangen. Der Blutzucker wurde einmal nach Pavy bestimmt; sonst aber wurde genau nach Schenk's¹⁾ Angaben verfahren. Der Glykogenegehalt der Leber wurde zweimal nach Kütz ermittelt, später nach der neuen Bestimmungsweise Pflüger's.²⁾

Aus der Reihe der Protokolle führe ich folgende hier an.

Versuch 1. Kaninchen 2200 g. Fütterung mit Rüben und Brot.
8 h.—10 h. 15 m. Einwirkung des Acetons = $2\frac{1}{4}$ St.

11 h. 25 m. frisst wieder, am Abend völlig erholt.

11 h. 25 m. 20 ccm Harn mit 0,55 Proc. Aceton, 0,904 Proc. Zkr. = 0,181 g

1 h. 30 m. 50 " " " 0,445 " " 0,892 " " = 0,446

3 h. 30 m. 45 " " " 0,30 " " Spur " = ?

Der später gelassene Harn zuckerfrei. Gesamtzucker = 0,627 g

Versuch 2. Kaninchen 1830 g, gew. Nahrung.

2 h. 23 m.—5 h. 10 m. Einwirkung des Acetons = 2 St. 47 Min.

1) Schenk, Pflüger's Archiv Bd. LVII. S. 553.

2) Pflüger's Archiv Bd. LXXVI. S. 531.

9 h. völlig erholt.

6 h. 45 m. 12 ccm mit 0,467 Proc. Zucker = 0,056 g.

Der später gelassene Harn zuckerfrei.

Versuch 3. Dasselbe Thier wie bei Versuch 2 am darauffolgenden Tag.

12 h. 45 m.—3 h. 19 m. = 2 St. 35 m, Einwirkung des Acetons

4 h. 30 m. völlig erholt.

3 h. 50 m. 60 ccm mit 0,131 Proc. Zucker = 0,0786 g

5 h. 15 m. 20 " = 1,122 " = 0,2244

8 h. 15 " = 0,13 " = 0,0195

später gelassene Harn zuckerfrei. Gesammtzucker = 0,3225

Versuch 4. 1880 g Kaninchen gew. Nahrung.

10—12 h. = 2 St. Einwirkung. (12 h. 20 m. noch kein Harn).

2 h. völlig erholt. 65 ccm = 0,926 Proc. Zucker = 0,602 g

3 h. 27 " = 0,205 " = 0,055

6 h. 45 m. 40 " = 0,096 " = 0,038

später gelassene Harn zuckerfrei. Gesammtzucker = 0,695 g

Versuch 5. Kaninchen 1420 g gew. Nahrung.

11 h. 30 m.—2 h. 30 m. = 3 St. Einwirkung, anderen Tages völlig erholt.

6 h. 75 ccm mit 0,336 Proc. Aceton, 1,57 Proc. Z. = 1,18 g

8 h. 45 m. 32 " = 0,335 " = 0,909 " = 0,29

später gelassene Harn zuckerfrei. Gesammtzucker = 1,47 g

Versuch 6. Kaninchen, gew. Nahrung. (Gewicht nicht bestimmt).

7. Mai 11 h. 5 m.—3 h. = 3 St. 55 Min. Einwirkung.

8. Mai 11 h. 150 ccm mit 4,8 Proc. = 7,2 g

4 h. 40 m. 60 " = 5,4 " = 3,2

später gelassene Harn zuckerfrei. = 10,4 g Gesammtzucker.

Am 8. Mai war das Thier noch in soporösem Zustand.

Erst am 9. Mai hatte es sich erholt und frass.

Versuch 7. Katze 3120 g. In schlechtem Ernährungszustand eben in das Institut gebracht.

12. Juli 11 h. 30 m.—2 h. Einwirkung 2 1/2 Stunde.

6 h. 50 m. 40 ccm Harn ohne Zucker

13. Juli 9 h. 52 m. 32 " mit 0,732 Proc. = 0,234 g

9 h. abends 45 " = Spur

Der spätere Harn war zuckerfrei. Gesammtzucker 0,234 g

Das Thier war am 13. Juli noch in soporösem Zustand. Am 14. Juli konnte es sich erst aufrecht halten, fiel aber leicht um. Es erholte sich völlig.

Versuch 8. Katze 2530 g, mit Fleisch 12 St. vorher gut gefüttert.

23. Juli 6 h. 40 m.—10 h. 12 m. = 3 1/2 Stunde Einwirkung. Abend 10 h. noch keine Reflexe. 80 ccm Harn mit 0,58 Proc. Aceton u. 3,65 Proc. Zucker = 2,92 g.

24. Juli aufrecht, aber matt, nimmt Milch zu sich.
 9 h. 30 ccm mit 0,41 Proc. Aceton und 3,65 Proc. Zuckr. = 1,09 g
 1 h. 30 m. 30 " " 0,21 " " " 1,30 " " = 0,39
 25. Juli kein Harn. Gesammtzucker = 4,4. g
 26. Juli 2 h. 185 ccm mit einer Spur Zucker.
 Der übrige Harn zuckerfrei.

Versuch 9. Hund 2140 g. Milch und Brotfütterung 12 St. vorher.
 7 h. 5 m.— 9 h. 15 m. = 2 St. 10 Min. Einwirkung.
 11 h. 45 m. 23 ccm Harn 5,3 Proc. Zucker = 1,22 g
 2 h. 20 " " 7,2 " " = 1,54
 Der spätere Harn zuckerfrei. Gesammtzucker = 2,76 g
 Um 2 h. noch matt, aber schon erholt.

Wie aus den Versuchen ersichtlich, schwankt die Dauer und Stärke der nach Einwirkung der Acetondämpfe auftretenden Zuckerausscheidung in recht weiten Grenzen. Ohne Zweifel ist dieses wechselnde Verhalten zum Theile auch auf die in den einzelnen Versuchen wechselnde Dosirung des Giftes zurückzuführen, da bei der geschilderten Versuchsanordnung die Athmungsluft in der Glocke bald mehr und bald weniger mit Aceton gesättigt war.

Schwieriger ist es, die Glykosurie durch subcutane oder intravenöse Einführung des Acetons oder auch durch seine Aufnahme per os hervorzurufen. Da das Aceton bei solcher Applicationsart ausserordentlich rasch durch die Lungen ausgeschieden wird, so kann es bei einmaligen Dosen nicht zu einer länger dauernden Anhäufung des Giftes im Organismus kommen und dann folgt keine Glykosurie. Wohl aber tritt Zucker im Harn auf, wenn der Verlust durch erneute und öfters wiederholte Zufuhr des Acetons ersetzt wird.

Subcutane Injection von 2—3 g pro Kilo ruft an Kaninchen schon deutliche, aber nur kurze Zeit andauernde Narkose hervor, 6 g pro Kilo subcutan auf einmal gegeben führen den Tod der Thiere durch Athmungsstillstand herbei. Während aber auch hohe einmalige Gaben keine Glykosurie veranlassen, tritt solche ein, wenn die subcutane Injection eben narkotisch wirkender Gaben öfters hinter einander wiederholt wird. Die Versuchsthiere können sich auch von solcher länger andauernder Wirkung subcutan einverleibten Acetons wieder vollständig erholen; in anderen Fällen gehen die Thiere zu Grunde und bei der Section findet man bronchopneumonische Erscheinungen in den Lungen ähnlich den nach Inhalation des Giftes beobachteten, sowie auch ödematöse Infiltration an den Injectionsstellen. Zur Illustration mögen die folgenden Versuche dienen.

Versuch 10. Kaninchen 1835 g. Kohl- und Brotfütterung.

9 h. 15 m. 3 ccm subcutan. Der danach gelassene Harn ist zucker- und acetonfrei.

9 h. 45 m. 2 ccm. Das Thier lässt viel Harn, acetonhaltig, aber zuckerfrei.

10 h. 25 m. 3 ccm. 10 h. 30 m. Seitenlage. Das Thier sucht sich bald wieder aufzurichten und da es sich schnell erholt, so erhält es 10 h. 53 m. noch 1 ccm.

Um 10 h. 57 m. enthält der Harn (wenige Tropfen mittelst Katheter entnommen) deutlich Zucker. Das Thier verharrt in Seitenlage, aus der es sich vergeblich aufzurichten sucht. Speichelabsonderung.

4 h. 40 ccm Harn mit 0,49 Proc. Aceton und 2,07 Proc. Zucker = 0,621 g.

Der Zustand des Thieres verschlechtert sich, die Narkose wird ausgesprochen. Deshalb wird es zur Glykogen- und Blutzuckerbestimmung um 7 h. 30 m. getödtet. 6 ccm Harn.

Zucker = 2,0 Proc. Aceton = 0,42 Proc. also 0,12 Zucker

Gesamttzucker = 0,741

Die Section ergibt pneumonische Infiltrationen der Lungen.

Blutzucker = 0,346 Proc.

Glykogen = 6,69 g oder 10,3 Proc. der Leber (65 g).

Versuch 11. Kaninchen 1750 g. Kohlfütterung.

10 h. 22 m. 3 ccm subcutan. Harn zuckerfrei.

12 h. 3 ccm.

1 h. 30 m. 3 ccm. 1 h. 35 m. Seitenlage.

2 h. 45 m. völlig erholt. Deshalb

3 h. 1,5 ccm subcutan. 3 h. 15 m. kurzdauernde Seitenlage. 6 h. 30 m. einige Tropfen zuckerhaltigen Harnes.

9 h. 45 ccm Harn spontan entleert mit 2,9 Proc. Zucker = 1,3 und 0,29 Proc. (?) Aceton. Der Nachtharn enthielt noch geringe unbestimmbare Mengen Zucker und war stark sauer. Das Thier erholte sich vollständig. Gesamttzucker mindestens 1,3 g.

Auch durch intravenöse Einführung des Acetons konnte ich Glykosurie erzeugen. Da aber die Injection concentrirter Acetonlösungen in die Venen rasch den Tod der Thiere herbeiführt, konnte nur die allmählich Einführung einer verdünnten Acetonlösung in physiologischer NaCl-Lösung versucht werden; das positive Resultat solcher Versuche ist aber nicht verwertbar, weil nach Bock und Hoffmann¹⁾ bekanntlich der Einlauf grösserer Mengen physiologischer Kochsalzlösung schon an sich Glykosurie zu erzeugen vermag.

In einem Falle erhielt ich auch bei einmaliger Einführung von 10 ccm Aceton per os an einem 1250 g schweren Kaninchen Glykosurie; in anderen Fällen gelang dies aber nicht. Geringere Gaben

1) Bock und Hoffmann, Du Bois' Archiv 1871.

bewirken keine Glykosurie und grössere (10 cem aufs kg) führen den Tod herbei.

Wie kommt nun die Glykosurie durch Acetonvergiftung zu Stande?

Da wir es im Aceton mit einer gewebsreizenden Substanz zu thun haben, die nach einer Angabe Albertoni's und Pisenti's¹⁾ sogar Nephritis zu erzeugen vermag, so konnte an einen „Nieren-diabetes“ gedacht werden. Ich selbst konnte allerdings ebenso wenig wie Schwarz²⁾ an den Versuchsthiereu sichtbare Nierenveränderungen nachweisen. Doch trat in einzelnen Fällen Eiweiss im Harn auf. Es musste sonach vor allem untersucht werden, ob der Zuckergehalt des Blutes während der Glykosurie über die Norm erhöht war oder ob es sich um eine Ausscheidung des Zuckers durch die Nieren bei normalem Zuckergehalt des Blutes handelt. Das übereinstimmende Ergebniss der Analysen war, dass in allen Fällen von Zuckerglykosurie der Gehalt des Blutes an Zucker vermehrt, in einzelnen Fällen sogar beträchtlich erhöht war.

Versuch Nr.	Thier	Dauer der Inhalation	Lebt nach der Acetoneinwirkung Stunden	Zuckergehalt des Blutes
10 ³⁾	Kaninchen	—	8 h. 40	0,346
17	"	3 1/2 St.	0	0,42
18	"	3	3 h.	0,22
19	"	4	1 h.	0,332
20	"	4	1 1/2 h.	0,48
21	"	4	3 h.	0,713
22 ⁴⁾	"	2 1/2	2 1/4 h.	0,21
23	Hund	2 1/2	2 h.	0,793
24	Katze	3	1 1/2 h.	0,43
25	Kaninchen	3	4 1/2 h.	0,297
	hungerte 90 Std.			

Nach der mit der gleichen Bestimmungsmethode ausgeführten Versuchsreihe von Graf⁵⁾ beträgt der normale Zuckergehalt im Kaninchenblut 0,14—0,174 Proc.. Auch andere Angaben stimmen hiermit überein. Zwei Controllbestimmungen, die ich selbst an normalen Kaninchen ausführte, ergaben 0,175 Proc. und 0,172 Proc.

1) Albertoni und Pisenti, Archiv für experiment. Pathol. u. Pharmacol. Bd. XXIII.

2) Schwarz, Archiv f. experiment. Pathol. u. Pharmacol. Bd. XL.

3) In diesem Versuch subcutane Vergiftung.

4) Krankes Thier.

5) Graf, Dissert. Würzburg 1894.

Mithin ist in allen Fällen von Acetonglykosurie der Gehalt des Blutes an Zucker erheblich vermehrt.

Als nächste Frage ergab sich naturgemäss die nach dem Verhalten des Leberglykogens während der nachgewiesenen Hyperglykämie und Glykosurie.

Die Analysen ergaben folgendes:

Versuch	Thier-art	Nahrung	Gewicht des Thieres	Leber	Glykogen	Glykogen in Proc. der Leber	vorher ausgesh. Zucker im Harn
10	Kaninchen	Kohl und Brot	1835	65	6,69	10,3	0,741 g
17		gewöhnliche Nahrung	2360	72	3,36	4,66	—
18		"	1430	56	3,81	7,0	mindestens 0,132g
19		"	2510	54	0,962	1,6	2 g
20		Kohl und Brot	1865	104	12,5	12,0	0,418 g
21	Hund	gewöhnliche Nahrung	2000	47	0,744 (Kulz)	1,6	mindestens 3,4 g
23		12 Stunden vorher mit Fleisch gefüttert	2140	112	2,435 (Kulz)	2,2	0,125 g
24	Katze	12 Stunden vorher mit Milch, Fleisch und Brod gefüttert	2160	55	0,1695	0,31	0,532 g

Aus dieser Tabelle ergibt sich, dass nach Acetonvergiftung an gefütterten Thieren im Allgemeinen eher hohe als niedrige Werthe für das Leberglykogen gefunden werden. Berücksichtigt man, wie schwankend der Glykogengehalt der Leber schon in der Norm ist, so werden scharfe Folgerungen aus diesem Verhalten nicht ziehen lassen. So sich viel geht aber aus den Zahlen hervor, dass das Aceton keineswegs zu jenen Giften gehört, die einen raschen vollständigen Glykogenschwund bewirken, wie dies bekanntlich von der Arsen- und Phosphorvergiftung (Rosenbaum¹⁾ bekannt ist und nach Vergiftung mit Nitrobenzol, nach Sublimat- und Colchicinvergiftung²⁾ gefunden wurde. Nach den Untersuchungen Rosenbaum's verursacht auch ein dem Aceton nächststehendes Gift, das Chloroform, raschen Glykogenschwund. Das Aceton scheint sich anders zu verhalten, ein rasches Abnehmen des Glykogengehaltes der Leber lässt sich während der Acetonglykosurie nicht nachweisen.

Dass der nach Acetonvergiftung auftretende Harnzucker aber den Kohlehydratbeständen des Organismus entstammt und nicht

1) Rosenbaum, Archiv f. experiment. Pathol. u. Pharmakol. Bd. XV. S. 317.

2) Koch, Inaug.-Dissert. Würzburg 1893 und Winterstein, Dissert. Würzburg 1893.

etwa aus dem Eiweisszerfall hervorgeht, erhellt aus den Resultaten von Hungerversuchen, in denen sich zeigte, dass zwar auch an Hungerthieren durch Acetoneinwirkung Glykosurie zu Stande kommen kann, dass dieselbe aber mit der längeren Dauer des Hungerzustandes und parallel mit der fortschreitenden Verarmung des Organismus an Glykogen immer geringer wurde und in einer Reihe von Fällen vollständig ausblieb. Der Harnzucker wird sonach wohl den Kohlehydratdepots des Organismus entnommen. Denn dass das Aceton nicht etwa bloss die Einlagerung des aus dem Darne resorbierten Zuckers in diesen Depots verhindert d. h. nur die Assimilationsgrenze für den resorbierten Zucker herabsetzt, geht gleichfalls aus den Hungerversuchen hervor, da die Glykosurie in vielen Fällen auch nach langer Hungerzeit eintrat, nach der wir zwar noch Glykogen in den Organen aber keine Neuaufnahmen von Kohlehydraten aus dem Darm mehr annehmen können.

Versuch 28. Kaninchen 2125 g. 48 St. Hunger. Gewichtsabnahme auf 1719 g. Einwirkung des Acetons 3 St. Harn 4 $\frac{1}{2}$ St. nachher 75 ccm mit 0,39 Proc. Aceton und 0,85 Proc. Zucker. Der Nachtharn spontan entleert reducirt noch, aber schwach. Späterer Harn zuckerfrei. Gesamtzucker = 0,64 g. Das Thier erholt sich völlig.

Versuch 29. Kaninchen 2515 g. 48 St. Hunger. Gewichtsabnahme auf 2200 g. Einwirkung 3 St. Nach 1 $\frac{1}{2}$ St. zuckerfreier Harn, nach weiteren 4 Stunden

50 ccm Harn mit 0,46 Proc. Aceton u. 1,36 Proc. Zucker = 0,68 g
Nach 3 Stunden

22 ccm Harn mit 0,42 Aceton u. 1,0 " " = 0,22
Weiterer Harn zuckerfrei. Gesamtzucker = 0,9 g

Versuch 26. Kaninchen 2000 g. 72 St. Hunger. Gewichtsabnahme auf 1635 g. 3 St. Einwirkung der Acetondämpfe. Der nach 3 St. katheterisirte Harn enthält 0,46 Proc. Aceton, aber keinen Zucker. Nach weiteren 4 Stunden werden 75 ccm Harn katheterisirt mit 1,42 Proc. Zucker und 0,41 Proc. Aceton. Der spätere Harn zuckerfrei. Gesamtzucker = 1,06 g. Das Thier erholt sich völlig.

Versuch 27. Kaninchen 3135 g. 90 St. Hunger. Gewichtsabnahme auf 2660 g. 3 St. Einwirkung. 8 St. später geringe Reduction. Nach weiteren 6 St. 42 ccm mit 0,82 Proc. Zucker. Der später gelassene Harn zuckerfrei. Gesamtzucker = 0,345 g. Das Thier erholt sich völlig.

Versuch 25. Kaninchen 1895 g. 90 St. Hunger. Gewichtsabnahme auf 1595. 3 St. Einwirkung. Der Harn danach zuckerfrei. Nach 4 $\frac{1}{2}$ St. ganz minimale Reduction. Das Thier wurde getödtet. Glykogen in der Leber war nicht nachweisbar. Blutzucker = 0,287 Proc.

In mehreren anderen Fällen blieb die Glykosurie aus.

Versuch 30. Katze 2800 g, nach 38 stündigem Hunger. Einwirkung 3 St. 40 Min. Harn nach dem Versuch zuckerfrei. Tod nach etwa 14 St. Harn zuckerfrei. Lungen pneumonisch blutig infiltrirt.

Versuch 31. Kaninchen 1710 g, 93 St. Hunger. Gewichtsabnahme auf 1400 g. Einwirkung 3 Stunden. Harn stets zuckerfrei. Tod nach etwa 12 Stunden. Lungen blutig infiltrirt.

Versuch 32. Kaninchen 2310 g. 75 St. Hunger. Gewichtsabnahme auf 1965 g. Einwirkung 3 Stunden, 1 h. 37 m.—4 h. 37 m. Da sich das Thier sehr schnell erholte, so erhielt es nachdem es 6 h. 30 m. Harn mit 0,372 Proc. Aceton entleert hatte

6 h. 35 m. 1,5 ccm subcutan 8 h. 25 m. 10 ccm Harn 0,41 Proc. Aceton
8 h. 32 m. 3 " 10 h. 55 m. 22 " 0,387 " "

Der Harn am anderen Tag enthielt noch viel Aceton. Zucker konnte nie nachgewiesen werden.

Das Thier erholte sich gut. Es ging erst später zu Grunde, etwa 24 Std. nach dem Versuch. Lungen blutig infiltrirt.

Dieser letzte Versuch beweist deutlich, dass die Glykosurie ausbleiben kann, wenn nach längerer Hungerzeit der Glykogenvorrat des Körpers erschöpft oder wenigstens nahezu geschwunden ist. Die Hyperglykämie, welche bei Versuch 25 constatirt wurde, während die Leber glykogenfrei gefunden wurde, dürfte wohl auf die letzten Reste der Glykogenbestände des Organismus zu beziehen sein. Eine geringe Hyperglykämie wurde auch in Versuch 21 constatirt, während die Leber glykogenfrei war. [Siehe hierüber die ausführliche Tabelle der Versuche 17—25 im Anhang].

Auffallend war bei diesen Hungerversuchen die Thatsache, dass die Glykosurie sich bei den Hungerthieren im Gegensatz zu dem Verhalten der gefütterten Thiere nie unmittelbar an die Acetonzufuhr anschloss. Vielmehr trat sie erst nach Stunden auf, wenn inzwischen schon reichliche Mengen des zugeführten Giftes im Harn und durch die Lungen den Organismus verlassen hatten. So geht aus Versuch 26 hervor, dass erst Glykosurie eintrat, als der Acetongehalt des Harnes von 0,46 Proc. auf 0,41 Proc. gefallen war.

Dieser Umstand, dass die Glykosurie im Hungerzustand sich erst nach einiger Zeit einstellt, ist einer bestimmten Deutung schwer zugänglich, so lange das Wesen dieser Zuckerausscheidung wie das anderer toxischer Glykosurien dunkel bleibt. Nimmt man eine über den Verbrauch hinausgehende Einschmelzung von Glykogen unter dem Einfluss der Acetonvergiftung als Ursache der Hyperglykämie an, so läge es nahe, zu denken, dass die Glykogenvorräthe im Hungerzustande dem allmählichen Angriff durch das Gift länger Stand halten und sich die Hyperglykämie deshalb erst allmählich einstellt, während sie bei normalem Bestand der Kohlehydratdepots rasch eintritt.

Für die menschliche Pathologie erscheint die Frage von Interesse, bei welchem Gehalt des Harnes und Blutes an Aceton die Glykourie auftritt; denn darnach wird es zu beurtheilen sein, ob diese Stoffwechselwirkung des Giftes bei der mit dem Coma diabeticum einhergehenden Ueberschwemmung des Organismus mit Aceton und demselben nahestehenden Stoffen in Betracht kommen kann. Darüber giebt folgende Tabelle Aufschluss, in der der Acetongehalt des Blutes und Harnes neben dem Zuckergehalt nebeneinandergestellt sind.

Versuch Nr.	Proc. Aceton im Blut	Proc. Zucker im Blut	Proc. Aceton im Harn	Proc. Zucker im Harn	Bemerkg.
10	—	0,346	0,42	2,0	
17	0,57	0,42	—	—	sofort verblutet
18	0,177	0,22	0,3	2,2	
19	1,04	0,332	—	—	1 St. nach Versuch
20	0,65	0,48	0,46	2,2	
21	—	0,713	—	10,6	
22	0,8	0,21	—	0	Krankes Thier
23	—	0,793	—	3,13	
24	0,51	0,43	0,50	4,88	
25	0,46	0,287	—	Spur	Hungerthier

Ferner will ich tabellarisch noch den Aceton- und den Zuckergehalt des Harnes bei den Versuchen anführen, bei denen keine Blutanalysen gemacht wurden.

Versuch	Proc. Aceton	Proc. Zucker	Versuch	Proc. Aceton	Proc. Zucker
1 Kaninchen	0,55	0,904	11 Kaninchen	0,29	2,9
	0,445	0,892			
5 "	0,336	1,57	26 Hungerkaninchen	0,41	1,42
	0,335	0,909	28 ebenso	0,39	0,85
8 Katze	0,41	3,65	29 "	0,46	1,36
	0,21	1,30		0,42	1,0

Die Acetonwerthe für das Blut der vergifteten Thiere schwanken von 0,177—1,04 Proc., der Gehalt des Harns bei gleichzeitiger Glykourie schwankte von 0,21—0,55 Proc. Bei welchem Acetongehalt des Blutes Glykourie eintritt, lässt sich aus diesen Angaben nicht folgern, da die gefundenen Werthe zu grossen Schwankungen unterworfen sind. Den Verlauf der Acetonausscheidung im Harn verfolgte ich bei einem Kaninchen, das 2 Stunden der Wirkung des Giftes ausgesetzt war. Es schied, trotzdem im Harn die Acetonmenge recht beträchtlich war, keinen Zucker aus. Wie langsam das aufgenom-

mene Aceton aus dem Organismus wieder verschwindet, geht aus dem Versuche deutlich hervor.

Versuch 33. 1710 g, gew. Nahrung, vorher katheterisirt.

4. Juni 10 h. 55 m.—12 h. 55 m. Einwkg.,	5. Juni 8 h. 50 ccm 0,125 Proc.
1 h. 30 m. 7 ccm 0,36746 Proc.	2 h. 30 m. 25 „ 0,078
3 h. 20 m. 39,5 „ 0,36247	7 h. 30 m. 15 „ 0,057
6 h. 30 m. 42 „ 0,30944	6. Juni 12 h. ? „ 0,01637
8 h. 30 m. 2,5 „ 0,24175	7 h. ? negativ

In diesem Falle, wie auch in Versuch 5, fand ich, vielleicht zufällig, dass die Acetonausscheidung zunächst constant blieb, um erst später abzusinken.

Die Maximalzahlen nun, welche Magnus-Levy¹⁾ für das Blut von Menschen im Coma diabeticum angiebt, betragen in Procenten 0,1—0,3 Proc., im Fall IX seiner Abhandlung findet er für den Harn — (umgerechnet) — 0,234 Proc. Aceton. Die höheren von Magnus-Levy beobachteten Acetonwerthe im Blute comatöser Diabetiker fallen somit in die Grenzen der Concentration des Giftes, die wir im Blute unserer Versuchsthiere bei bestehender Acetonglykosurie fanden. Somit sind Beziehungen der geschilderten Acetonwirkung zur Pathologie des Menschen nicht von der Hand zu weisen, insbesondere wenn man bedenkt, dass wir hier die Folgen einer acuten Acetonwirkung experimentell studirten, während in gewissen Fällen von Diabetes die Einwirkung des Acetons und ihm nahestehenden Substanzen eine chronische ist. Jedenfalls wäre es denkbar, dass die Acetonämie im diabetischen Coma ihrerseits auf eine schon bestehende diabetische Glykosurie nun noch ein weiteres Moment superponiren könnte, das zur vermehrten Zuckerausscheidung führt.

Die Eigenschaft, Glykosurie hervorzurufen, scheint in der pharmakologischen Gruppe des Alkohols und Chloroforms nicht vereinzelt zu sein, vielmehr theilt das Aceton diese Eigenschaft mit anderen Körpern dieser Gruppe. Dass Aether, intravenös injicirt, Glykosurie erzeugt, giebt Tiegel an.²⁾ Ueber Glykosurie nach Aethernarkose fand ich folgende Angabe in Kunkel's Handbuch der Toxikologie 1899 (Jena). „Es ist von einzelnen Autoren Zuckerharnen nach Aether beschrieben, jedenfalls sind solche Fälle, wenn es sich wirklich um transitorische Glykosurie durch Aether gehandelt hat, seltene Ausnahmen“.

1) Magnus-Levy, Archiv f. experiment. Pathol. u. Pharmakol. Bd. XLII. S. 149.

2) Tiegel, Pflüger's Archiv Bd. VI.

Dass längere Zeit fortgesetzte Inhalation von Aetherdämpfen in Thierexperimenten Glykosurie erzeugt, davon konnte ich mich in einigen Versuchen überzeugen.

Versuch 34. Kaninchen 1300 g. 4 St. Einwirkung des Aethers. 3 St. nach Beginn wird schon Reduction nachgewiesen. 1 Stunde nach dem Versuch wird Harn entleert mit etwa 0,2 Proc. Zucker. Der spätere Harn zuckerfrei.

Versuch 35. Kaninchen 1620 g. 13 $\frac{1}{4}$ St. Einwirkung. Der sofort nachher reichlich entleerte Harn reducirt stark. Noch nach 1 $\frac{1}{2}$ St. Reduction. Aus dem Harn wird das Osazon vom Schmelzpunkt 205 dargestellt.

Eine weitere leichtflüchtige Substanz aus der Gruppe des Alkohols und Chloroforms, die gleichfalls Glykosurie hervorzurufen vermag, fand ich im Essigester $\text{CH}_2\text{COOC}_2\text{H}_5$. Bei der Einathmung von Essigäther-Dämpfen in der Glocke war nach zweistündiger Einwirkung des Giftes der Harn deutlich zuckerhaltig.

Dass auch in einzelnen Fällen protrahirter Chloroform-Narkose eine reducirende Substanz im Harn auftritt, ist öfters beschrieben worden. Die Natur dieser Substanz ist aber noch nicht völlig sichergestellt. Kunkel¹⁾ berichtet hierüber: „Diese Substanz soll links drehen; es ist deshalb der Gedanke ausgesprochen worden, dass es sich um eine gepaarte Glykuronsäure handeln könne“ und Kast²⁾ hält es nicht für ausgeschlossen, dass diese reducirende Substanz Trichlormethylglykuronsäure sei, da sich nach dem Verhalten des Harns zu Benzoylchlorid und Natronlauge die Kohlehydrate nicht vermehrt erwiesen. Dagegen erinnert die Angabe von Heinsberg³⁾, dass bei langdauernder Zufuhr von Chloroform an Kaninchen der Gehalt des Blutes an Zucker resp. an reducirender Substanz bedeutend vermehrt sei — auf 0,3—0,6 Proc. gegen 0,12 Proc. der Norm —, an das Verhalten der Acetonglykosurie.

Wenn sonach auch nach Vergiftung mit anderen flüchtigen Verbindungen der Alkohol- und Chloroform-Gruppe Zucker im Harn erscheint, so tritt doch so weit bisher bekannt, dieses Symptom bei keiner dieser Substanzen mit solcher Regelmässigkeit und solcher Intensität auf, wie nach protahirter Einwirkung des Acetons. Dass gerade diesem Gifte unter der Gruppe verwandter wirkender Körper die Eigenschaft, Glykosurie zu erzeugen, in besonders ausgeprägtem Maasse zukommt, hängt vielleicht damit zusammen, dass das Aceton eine relativ ungiftige Substanz ist, von der sich grosse

1) Kunkel, Handbuch der Toxikologie. Jena 1899. S. 446.

2) Kast, Berliner klinische Wochenschrift 1888.

3) Heinsberg, Inaug.-Dissert. Würzburg 1895.

Meugen im Körper anhäufen können, ohne dass eine deletäre Wirkung auf das Centralnervensystem dem Leben ein Ende macht, und dass ferner das in den Organismus einmal aufgenommene Gift nicht so rasch wieder ausgeschieden wird wie z. B. der Aether, sondern genügend lange im Körper circuliren kann, ohne dabei so leicht der Verbrennung zugänglich zu sein wie etwa der Alkohol.

Jedenfalls erschien eine experimentelle Verfolgung der Acetonglykosurie wie das Studium einer jeden toxischen Störung des Zuckerstoffwechsels von genügendem Interesse, um die vorstehende Mittheilung zu rechtfertigen.

Anhang: Tabelle über Versuche 17—25.

Nummer	Dauer der Einwirkung	Thierart	Gewicht	getödtet nach	Zucker im Blut Proc.	Aceton im Blut Proc.	Leberglykogen in Proc. der Leber	Bemerkungen
17	3 1/2 St.	Kaninchen	2360	sogleich	0,42	0,57	4,66	Gew. Nahrung
18	3		1430	3 "	0,22	0,177	7,0	"
19	4		2510	1 "	0,332	1,04	1,6	"
20	4		1865	1/2 "	0,45	0,65	12,0	Kohl und Brot
21	4		2000	3 "	0,713	—	1,6	Gew. Nahrung
22	2 1/2		1555	2 1/4 "	0,21	0,8	0,0	Krankes Thier; multiple Abscesse in allen Organen
23	2 1/2	Hund	2140	2 "	0,793	—	2,2	Fleisch 12 Stdn. vorher
24	3	Katze	2160	1 1/2 "	0,43	0,51	0,31	Milch, Fleisch, Brot 12 Stunden vorher
25	3	Kaninchen	1545	4 1/2 "	0,287	0,46	0,0	90 Std. gehungert
10	subcutan S. 133	"	1835	8 St. 40'	0,346	—	10,3	Kohl und Brot

VI.

Aus dem pharmakologischen Institut zu Halle a. S.

Eine Vorrichtung zur Ausführung von Gasvergiftungen an grösseren Thieren.

Von

Erich Harnack.

(Mit 4 Abbildungen im Text.)

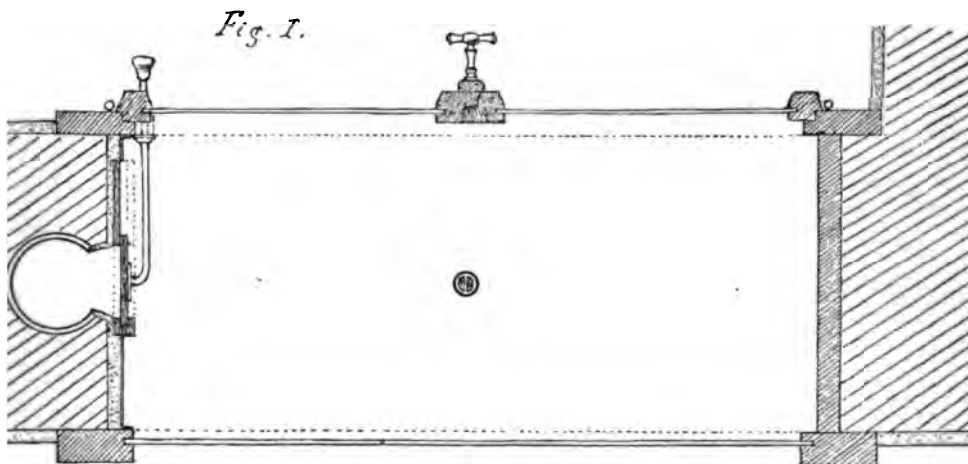
Bei Gelegenheit des kürzlich vollendeten Neubaus eines Hörsaals für das hiesige pharmakologische Institut liess ich eine Vorrichtung herstellen, die die gefahrlose Ausführung von Vergiftungen grösserer Thiere durch Gase, zunächst zu Demonstrationszwecken für das Colleg, aber auch zu sonstigen Versuchszwecken ermöglichen soll. Ich erlaube mir für Interessenten die ganze Einrichtung zu beschreiben und durch die beigegebenen Zeichnungen, für deren exacte Ausführung nach den bauamtlichen Originalplänen ich meinem Assistenten Herrn Dr. Hellwig zu Dank verpflichtet bin, zu erläutern.

Ich schicke voraus, dass das neue Auditorium an den alten Hörsaal des Instituts derart unmittelbar angebaut ist, dass die eine Hälfte des letzteren nunmehr als Vorbereitungsraum für den neuen Hörsaal dient. In der die beiden Räume trennenden Wand, welcher die Augen der Zuhörer zugewendet sind, befindet sich seitwärts neben dem Lehrstuhl ein geräumiger Glaskasten fest eingemauert, dessen Grundfläche etwa auf $\frac{2}{3}$ Mannshöhe, d. h. ca. 110 cm über dem Fussboden gelegen ist. Der Kasten geht durch die ganze Dicke der Wand hindurch, und da er auf beiden Längsseiten durch Scheiben geschlossen ist (die genau in der Wandflucht liegen), so kann man vom Hörsaal aus durch ihn hindurch ins Vorbereitungszimmer blicken ¹⁾ und ein in dem Kasten befindliches Thier gut beobachten.

1) Für gewöhnlich wird, um Störungen zu vermeiden, die im Vorbereitungs-
zimmer gelegene Glaswand des Kastens durch einen Zugvorhang gedeckt.

Die inneren Dimensionen des Kastens sind die folgenden: Länge ca. 90 cm, Breite (der Wandstärke entsprechend) ca. 40 cm, Höhe ca. 75 cm. Der Luftraum beträgt somit ca. 270 Liter.

Wie aus Fig. 2 hervorgeht, bestehen die untere und obere, sowie die eine Seitenwand des Kastens aus Holz (mit Oelfarbenanstrich); die Grundfläche ist ausserdem mit einer Bleiplatte gedeckt. Die andere Seitenwand, welche die Ventilationsöffnungen enthält, besteht aus dem blossen Mauerwerk, ist aber ebenfalls mit Blei gedeckt. Von dem Hörsaal aus lässt sich der Kasten nicht öffnen, da die dem Hörsaal zugewendete Längswand aus einer starken, in den Holzrahmen luftdicht eingesetzten Spiegelglasscheibe besteht. Nach dem Vorbereitungsraume dagegen besteht die Längswand aus einer

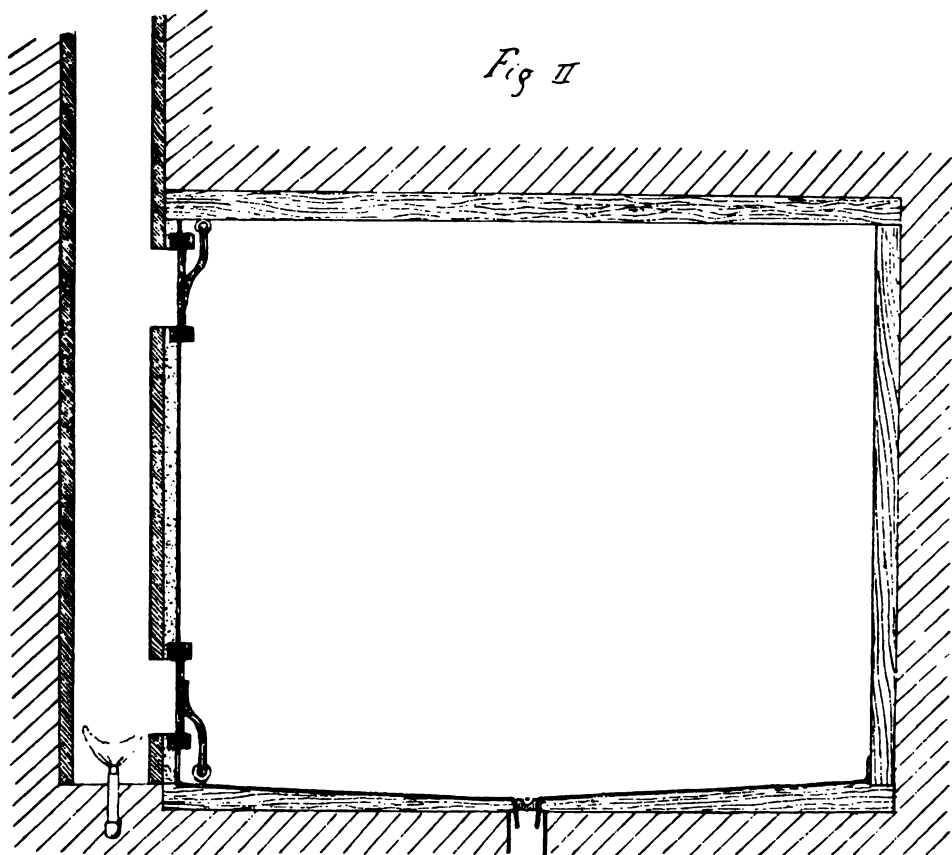


zweitheiligen Glasthüre, die sich nach Art der Fenster durch Drehwirbel öffnen und schliessen lässt. Die gefugten Ränder des Rahmens sind mit Fries beschlagen, um einen möglichst luftdichten Schluss herzustellen; die Thüren müssen selbstverständlich höchst sorgfältig gearbeitet und die Scheiben aus starkem Spiegelglas hergestellt sein, damit sie nicht etwa bei Krämpfen etc. des Thieres zerdrückt werden.

In der Mitte der Grundfläche befindet sich eine runde, durch einen Bleistöpsel verschliessbare Oeffnung: dieselbe führt, wie aus Fig. 3 ersichtlich, zu einer Abflussröhre, die in das Mauerwerk eingebettet unten im Kellerraum mit einem Hahnenverschluss frei mündet. Die Röhre dient zum Aufsammeln des von dem Thier ent-

leerten Harnes, kann aber auch nach Oeffnen des Hahnes und Entfernen des Bleistöpsels einen kräftigen Luftzufluss in das Innere des Kastens ermöglichen.

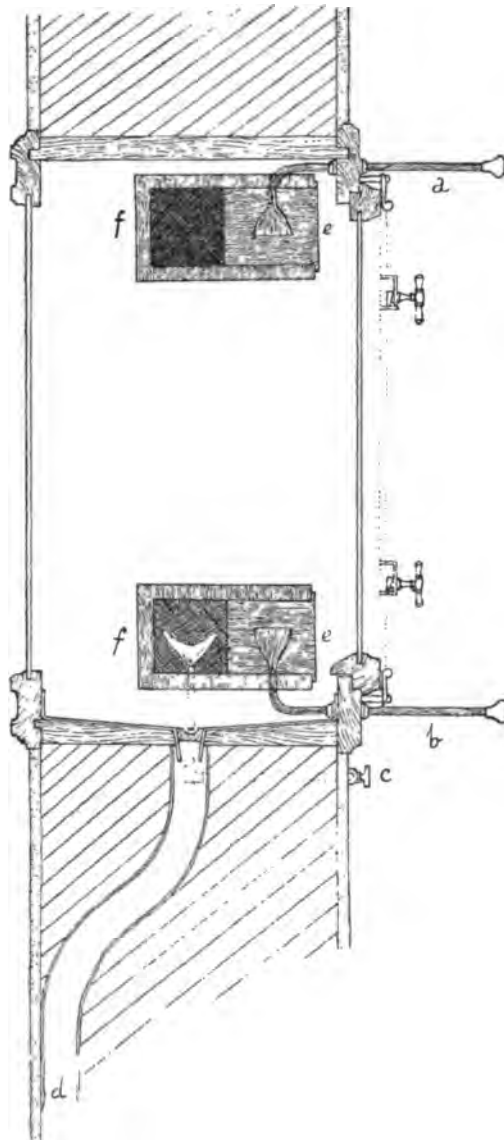
Das Absaugen der Luft aus dem Innenraume wird durch die folgende Vorrichtung bewirkt: neben der einen Seitenwand des Kastens befindet sich, wie Fig. 1 im Quer — und Fig. 2 im Längs-



schnitt erläutern, ein in das Mauerwerk eingebettetes Ventilationsrohr, welches über das Dach des Gebäudes hinausführt und in seinem unteren Theile durch eine Gasflamme (deren Aussenhahn auf Fig. 3 mit c bezeichnet ist) erwärmt werden kann. Zu diesem Rohre führen auf der Seitenwand des Kastens zwei grosse quadratische Oeffnungen, die von einem massiven Rahmen aus Hartblei (Fig. 3 f. f.) umgeben sind und durch zwei ebenfalls massive Hartbleiplatten (l. l.),

die sich in den Rahmen bewegen lassen, verschlossen werden können. An eine jede der Platten ist ein fischschwanzförmiges Metallstück

Fig. III.

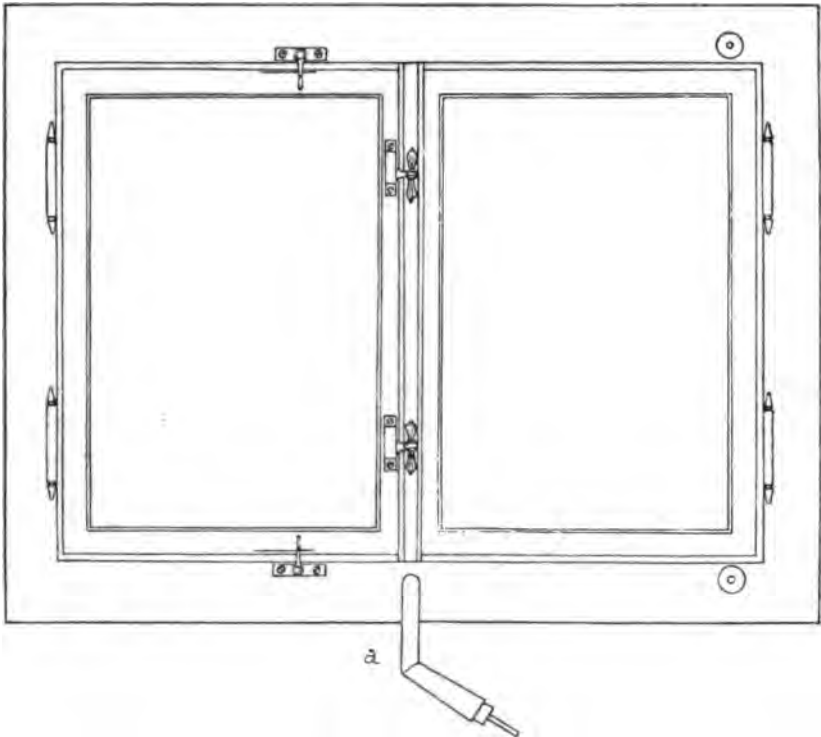


fest angelöthet, welches wieder in eine massive, rechtwinklig gebogene Kupferstange übergeht. Die letzteren, gehörig gefettet,

laufen durch je eine kupferne Stopfbüchse, welche in den oberen und unteren Holzrahmen des Kastens (cf. Fig. 3) luftdicht eingesetzt sind, und enden aussen in messingenen Zugknöpfen (Fig. 3 a. b.). Schiebt man die Knöpfe vor, so werden die Oeffnungen geschlossen, durch Herausziehen der Knöpfe kann man sie in jeder beliebigen Breite öffnen.

Die Zuführung des giftigen Gases geschieht durch ein weites Bleirohr (cf. Fig. 4 a), das den unteren Holzrahmen des Kastens in

Fig. 4.



der Mitte luftdicht durchbohrt. Bald nach der Durchbohrung mündet das Bleirohr im Inneren frei, aber fächerförmig zusammengequetscht, damit das Gas nicht nur in einer Richtung ausströme. Aussen führt das Bleirohr erst ein kurzes Stück horizontal nach vorn, dann in rechtwinkliger Biegung senkrecht nach unten, endlich in stumpfem Winkel etwas nach unten und seitwärts abgebogen. Es erweitert sich im letzten Abschnitt leicht trichterförmig und wird durch einen durchbohrten Gummistöpsel geschlossen, durch den die Glasröhre

führt, die mit dem Gasometer oder Gasentwicklungsapparat durch Schlauchstück verbunden wird. Eventuell lässt sich natürlich zwischen Gasometer und Leitungsrohr eine Gasuhr einschalten.

Probeversuche mit dem Apparat ergaben Folgendes: es wurde ein Kaninchen eingesetzt, Thüren und Oeffnungen fest geschlossen und dann ein mässig rascher Strom von H_2S in das Innere des Kastens geleitet. Nach zwei Minuten traten Dyspnoë und heftige Convulsionen ein, die in wenigen Augenblicken in Streckkrampf und Tod übergingen. Aus dem Apparat trat kein Geruch ins Zimmer heraus. Da sich die Luftcirculation und Gaszufuhr beliebig reguliren lassen, so ist klar, dass mit Hilfe der Vorrichtung auch Gasvergiftungen von beliebiger Langsamkeit an Thieren vorgenommen werden können. Der Luftraum des Kastens ist immerhin so gross, dass ein Hund von 13 Kilo, der sich in dem Apparat bei vollkommen geschlossenen Oeffnungen befand, nach einer Stunde noch durchaus kein Zeichen von Missbehagen zu erkennen gab.

Halle a. S., im Januar 1900.

Erläuterung der Abbildungen.

(Maassstab durchweg $\frac{1}{10}$ natürl. Grösse).

Fig. I. Querschnitt mit Blick auf die Grundfläche.

Fig. II. Senkrechter Längsschnitt.

Fig. III. Senkrechter Breitenschnitt (Medianschnitt) mit Ansicht der Seitenfläche.

a b = kupferne Zugstangen mit Knöpfen.

c = Gashahn.

d = Röhre für Harnabfluss, resp. Luftzutritt.

e e = Schieber aus Hartblei zum Verschluss der Oeffnungen.

f f = Rahmen aus Hartblei.

Fig. IV. Ansicht der Vorderfläche (Glasthürverschluss) vom Vorbereitungsraum aus.

a = Bleirohr für die Einleitung giftiger Gase.

VII.

Arbeiten aus dem Laboratorium für experimentelle Pharmakologie
zu Strassburg.

151. Untersuchungen über die Nucleinsäure aus unreifer Lachsmilch, aus Kalbsthymus und aus Hefe.

Von

Dr. Léon Herlant aus Brüssel

I. Nucleinsäure aus unreifer Lachsmilch.

Aus den nicht zum Abschluss gebrachten Untersuchungen von Miescher über die chemische Zusammensetzung des unreifen, in der Entwicklung begriffenen Lachsspermas¹⁾ hatte sich ergeben, dass in den Kernen anscheinend an Stelle des Protamins eine andere biuretartig reagirende Substanz, die Kernalbuminose enthalten ist. Das unreife Sperma ist also anders zusammengesetzt als das reife. Es war daher gerechtfertigt, zu untersuchen, wie es sich in der unreifen Lachsmilch mit der Nucleinsäure verhält, ob sie darin in der fertigen Form vorkommt, wie im reifen Sperma, oder eine Vorstufe für die letztere bildet, wie diese für die Kernalbuminose im Verhältniss zum Protamin angenommen werden muss.

In Bezug auf die Grundlagen für die Darstellung der Nucleinsäuren aus diesem oder anderem Material verweise ich auf die von Schmiedeberg²⁾ beschriebenen Verfahrensweisen, die alle darauf beruhen, dass die Nucleinsäure an Stelle des Protamins und ähnlicher organischer sowie auch unorganischer Basen mit Kupfer verbunden wird.

Hinsichtlich der Analysen ist nur zu bemerken, dass bei den C- und H-Bestimmungen die Substanz mit Kaliumbichromat und Bleichromat im

1) Miescher, *Physiol.-chem. Untersuchungen über die Lachsmilch*, bearbeitet von Schmiedeberg. *Archiv f. experiment. Pathol. u. Pharmakol.* Bd. XXXVII. S. 50. 1896.

2) Schmiedeberg, *Ueber die Nucleinsäure aus der Lachsmilch*. *Archiv f. experiment. Pathol. u. Pharmakol.* Bd. XLIII. S. 57. 1899.

Schiffchen vermischt, und für die Cu- und P-Bestimmungen mit Soda und Salpeter verbrannt wurde. Die N-Bestimmung geschah nach Kjeldahl.

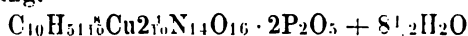
1. Darstellung nach dem Kupfer-Kali-Verfahren.

Trockenes, aus dem Nachlass von Miescher stammendes, unreifes Lachssperma wurde mit Wasser in einer Schale zerrieben und zur Entfernung von Protamin mit Kupferchlorid so lange extrahiert¹⁾ bis in die Kupferlösung keine die Biuretreaction gebende Substanz mehr übergeht. Bei der darauf folgenden Behandlung mit Kaliumacetatlösung geht keine Nucleinsäure in Lösung. Darauf wird das in dieser Weise extrahierte kupferhaltige Sperma in der bekannten Weise mit Kupfer und Kali behandelt, bis die alkalisch-alkoholische Flüssigkeit nur noch schwach violett gefärbt erscheint. Dann wird die Masse in viel Wasser gelöst, filtrirt, das Filtrat mit Essigsäure angesäuert und die stark opalisirende Flüssigkeit mit Kupferchlorid gefällt und der Niederschlag auf dem Filter ausgewaschen.

Bei der Analyse dieses Präparates wurde zu wenig P gefunden und eine nachträglich angestellte Probe ergab die Anwesenheit von biuretartig reagirender Substanz. Es wurde daher wieder in verdünnter Kalilauge gelöst, diese Lösung mit Essigsäure übersäuert, filtrirt und mit Salzsäure versetzt. Der Niederschlag von Nucleinsäure wurde in sehr verdünnter Kalilauge gelöst, mit Essigsäure übersäuert und filtrirt. Nunmehr erhielt ich eine ganz klare Lösung, aus welcher dann mit Kupferchlorid ein Präparat gefällt wurde, das keine Spur von Biuretreaction mehr gab. Dieses Präparat A. 1. wurde für die Analyse im Vacuum bei gewöhnlicher Temperatur getrocknet.

1. 0,2732 g Subst. gaben 0,3057 g CO₂ = 0,0833 g C = 30,62 Proc.,
und 0,1150 g H₂O = 0,0137 g H = 4,67 "
2. 0,2401 g " gaben 0,0310 g N = 12,91 Proc.
3. 0,2620 g " " 0,0342 g N = 13,05 Proc.
4. 0,4738 g " " 0,0507 g CuO = 0,0404 g Cu = 8,54 Proc.
und 0,1337 g Mg₂P₂O₇ = 0,0555 g P₂O₅ = 18,05 Proc.

Aus diesen Zahlen berechnet sich für das Präparat A. 1. folgende Zusammensetzung.



	ber.	gef.
C	30,85	30,62
H	4,46	4,57
Cu	8,52	8,54
N	12,63	12,57
P ₂ O ₅	18,25	18,05

1) Vgl. Schmiedeberg, loc. cit. Bd. XLIII. S. 65.

Die Formel der kupferfreien Nucleinsäure ist also



2. Darstellung mittels Kaliumacetat.

Ein weiteres Präparat wurde aus den isolirten Kernen des unreifen Lachsspermas dargestellt, die ebenfalls aus dem Nachlasse von Miescher stammten.

Die Isolierungsmethode der Kerne ist in dem Capitel „Einiges über das unreife in der Entwicklung begriffene Sperma“ beschrieben.¹⁾ Auf der Flasche, welche die trockenen Kerne enthielt, fand sich folgende Bezeichnung. „Hoden — 17. Sept. 1892. Kerne mit Galle, CaCl_2 isolirt; nicht mit HCl behandelt, dreimal gut mit Alkohol gewaschen — getr. Netto 9,12 g. 2. Sept. 1893.“

Das Präparat stellt ein schön weisses, völlig trockenes Pulver dar. Dasselbe wurde in einem Becherglase mit einer Kupferchloridlösung 24 Stunden lang stehen gelassen, die Flüssigkeit dann abfiltrirt, der Rückstand erst mit Wasser, dann zur Entfernung noch anhaftender geringer Mengen von Gallensäure mit Alkohol, Aether und wieder mit Alkohol und Wasser gewaschen. Die abfiltrirte Flüssigkeit gab nach der Entfernung des Kupfers durch Schwefelwasserstoff die von Miescher für die Kernalbumose angegebenen Reactionen.

Die in der angegebenen Weise mit Kupferchlorid extrahirten, verkupferten und gut ausgewaschenen Kerne lösten sich nach einige Stunden langer Einwirkung vollständig in verdünnter Kalilauge. Die stark biuretfarbene Flüssigkeit wurde mit Essigsäure angesäuert und nach Zusatz von ein wenig Chlornatrium auf dem Wasserbade erhitzt. Dabei ballten sich die trübenden Massen als Niederschlag zusammen und die Flüssigkeit filtrirte völlig klar ab.

Der Niederschlag, der nach dem Auflösen in Kalilauge wieder durch Essigsäure gefällt wurde, schien bloss aus eiweissartigen Stoffen zu bestehen, denn auf Zusatz von Alkohol entstand in der alkalischen Lösung keine Fällung. Auf das Vorkommen von Protamin habe ich nicht besonders untersucht.

Aus dem klaren Filtrat wurde die Nucleinsäure durch Kupferchlorid gefällt, ausgewaschen und im Vacuum bei gewöhnlicher Temperatur getrocknet.

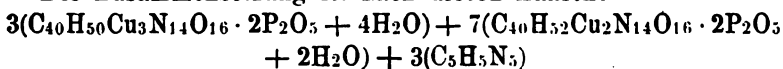
Präparat A₂. Aus Kernen.

1. 0,3378 g Subst. = 0,4088 g CO_2 = 0,1148 g C = 33,00 Proc.
und 0,1229 g H_2O = 0,0136 g H = 4,04 Proc.
2. 0,1962 g Subst. = 0,2403 g CO_2 = 0,0652 g C = 33,26 Proc.
und 0,0732 g H_2O = 0,0081 g H = 4,14 Proc.

1) Miescher, loc. cit. S. 50—51.

3. 0,1923 g Subst. = 0,0276 g N = 14,44 Proc.
4. 0,3900 g " = 0,0554 g N = 14,20 "
5. 0,2854 g " = 0,0345 g CuO = 0,0275 g Cu = 9,65 Proc.
und 0,0830 g $Mg_2P_2O_7$ = 0,0530 g P_2O_5 = 18,60 Proc.
6. 0,2663 g Subst. = 0,0322 g CuO = 0,0257 g Cu = 9,65 Proc.
und 0,0777 g $Mg_2P_2O_7$ = 0,0497 g P_2O_5 = 18,67 Proc.

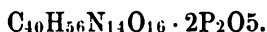
Die Zusammensetzung ist nach diesen Zahlen:



	ber.	gef.
C	33,15	33,13
H	3,90	4,09
Cu	9,73	9,65
N	14,48	14,32
P_2O_5	18,90	18,63

In Bezug auf die 3 Moleküle Adenin, welche ausserhalb der Hauptformel stehen, verweise ich auf die Ausführungen von Schmiedeberg.¹⁾

Die kupferfreie Nucleinsäure dieses Präparates hat demnach ebenfalls die Formel:



II. Nucleinsäure aus Thymus.

Als Material diente ganz frische Kalbsthymus, die vor der Verarbeitung möglichst von anhängendem Bindegewebe und Fett befreit und mit der Fleischhackmaschine zerkleinert wurde.

1. Darstellung mittelst des Kupfer-Kali-Verfahrens nach vorheriger Verdauung der Thymus durch Magensaft.¹⁾

Etwa 1 kg der zerhackten Thymus wird mit 2 Liter Salzsäure von 0,3 Proc. und 40 cem Salzsäureauszug vom Schweinsmagen 12 Stunden lang bei 38—40° C. der Verdauung unterworfen. Die weitere Verarbeitung des mit Wasser und dann mit Alkohol ausgewaschenen Verdauungsrückstandes, und zwar die Entfernung der biuretartig reagirenden Substanzen durch Kupfer und Kali, die Klärung der verdünnten mit Essigsäure neutralisirten Lösung durch Erhitzen und Filtriren, die Fällung der Nucleinsäure durch Salzsäure, ihre Lösung mit wenig Kali, das Ansäuren dieser Lösung mit Essigsäure, das Filtriren derselben und abschliesslich die Fällung mit Kupferchlorid geschahen in der von Prof. Schmiedeberg beschriebenen Weise.

1) Schmiedeberg, a. a. O. S. 67 und 72.

Das mit Wasser bis zum Verschwinden der Chlorreaction, dann mit Alkohol und zuletzt wieder mit Wasser ausgewaschene nucleinsäure Kupfer war völlig frei von biuretartig reagirenden Substanzen und wurde für die Analyse im Vacuum bei gewöhnlicher Temperatur getrocknet.

Präparat B₁.

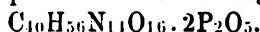
1. 0,2040 g Subst. geben 0,2540 g CO₂ = 0,0692 g C = 33,95 Proc.
und 0,0815 g H₂O = 0,0090 g H = 4,08 Proc.
2. 0,2190 g Subst. geben 0,2705 g CO₂ = 0,0737 g C = 33,68 Proc.
und 0,0905 g H₂O = 0,0100 g H = 4,07 Proc.
3. 0,2280 g " " 0,0302 g N = 13,27 Proc.
4. 0,2370 g " " 0,0321 g N = 13,58 "
5. 0,2770 g " " 0,0369 g CuO = 0,0294 g Cu = 10,64 Proc.
und 0,0845 g Mg₂P₂O₇ = 0,0540 g P₂O₅ = 19,54 Proc.

Die Zusammensetzung dieses Präparats ist nach den vorstehenden Analysen:



	ber.	gef.
C	33,78	33,81
H	3,63	4,07
Cu	10,73	10,64
N	13,81	13,43
P ₂ O ₅	19,97	19,54

Die Formel der kupferfreien Verbindung ist darnach:



2. Darstellung mittels Kaliumacetatlösung.

Die zerkleinerte Thymus wird durch ein Leinentuch gepresst, die emulsionsartige Masse mit Essigsäure angesäuert, der abfiltrirte Niederschlag in viel Wasser suspendirt, durch Zusatz einiger Tropfen, Kalilauge gelöst, und die filtrirte Flüssigkeit mit einem Ueberschuss von schwach saurem Kaliumacetat versetzt, wobei ein Niederschlag entsteht, während eine grosse Menge Nucleinsäure in Kaliumacetat gelöst bleibt. Das aus dem Filtrat durch Kupferchlorid gefällte und ausgewaschene nucleinsäure Kupfer wurde zur weiteren Reinigung nochmals unter Erwärmen in Kaliumacetat gelöst und die Lösung nach dem Abfiltriren von dem ungelöst gebliebenen Antheil mit Kupferchlorid ausgefällt. Das Präparat war jetzt völlig frei von biuretartig reagirenden Stoffen.

Ein Theil der Substanz wurde vor der Analyse im Vacuum bei 60° getrocknet, ein anderer nach unvollständigem Trocknen bei gewöhnlicher Temperatur analysirt und die Zahlen dann auf trockene Substanz berechnet.

Präparat B₂.

1. 0,2410 g unvollständig getrockneter Substanz (mit 3,31 Proc. H₂O) gaben 0,2850 g CO₂ = 0,0777 g C = 32,27 Proc. = 33,33 auf trockene Substanz berechnet und 0,0893 g H₂O = 0,0099 g H = 3,77 auf trockner Substanz berechnet.

2. 0,1608 g unvollständig getrockneter Substanz gaben 0,0226 g N = 14,10 Proc. = 14,60 für trocken.

3. 0,2290 g unvollständig getrockneter Substanz gaben 0,0300 g CuO = 0,023 g Cu = 10,46 = 10,80 Proc. für trocken.

und 0,0665 g Mg₂P₂O₇ = 0,0425 g P₂O₅ = 19,57 Proc. = 19,20 Proc. für trocken.

4. 0,3140 g trockner Substanz gaben 0,3825 g CO₂ = 0,1043 g C = 33,22 Proc.

und 0,1107 g H₂O = 0,0123 g H = 3,91 Proc.

5. 0,1740 g trockene Substanz gaben 0,0254 g N = 14,60 Proc.

6. 0,2490 g " " " 0,0356 g N = 14,30 "

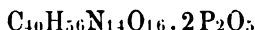
7. 0,1235 g " " " 0,0170 g CuO = 0,0135 g Cu. = 10,99 Proc.

Nach den Zahlen für den N muss man annehmen, dass auch dieses Präparat etwas mehr Purinbasen enthält, als die normale Nucleinsäure. Auf dieser Grundlage ergibt die Berechnung die folgende Zusammensetzung:

$$2(C_{40}H_{52}Cu_2N_{14}O_{16} \cdot 2P_2O_5) + 2(C_{40}H_{50}Cu_3N_{14}O_{16} \cdot 2P_2O_5) + C_5H_5N_5 + 4H_2O$$

	ber.	gef.
C	33,47	33,27
H	3,70	3,84
Cu	10,75	10,89
N	14,47	14,45
P ₂ O ₅	19,20	19,20

Die kupferfreie Nucleinsäure dieses Präparates hat also ebenfalls die Formel:



Bei der Darstellung des vorstehenden Präparates hatte nur sehr verdünnte Kalilauge kurze Zeit auf den Essigsäureniederschlag eingewirkt. Dennoch war ein Theil der Nucleinsäure in Kaliumacetat leicht löslich und konnte dadurch von allen biuretartig reagirenden Substanzen getrennt werden. Der in Kaliumacetat unlösliche Antheil wurde nach dem Abfiltriren der nucleinsäurehaltigen Kaliumacetatlösung mit etwas Kupfer versetzt, in concentrirter Kalilauge gelöst, die Lösung mit Essigsäure angesäuert und abfiltrirt. Sie enthielt noch Nucleinsäure, die sich durch Kupferchlorid ausfällen liess. Als der durch Essigsäure gefällte, also in Kaliumacetat ungelöst gebliebene Antheil nochmals in Kali gelöst und die Flüssigkeit an-

gesäuert wurde, enthielt diese keine gelöste Nucleinsäure mehr, obgleich sich im Niederschlag noch reichliche Mengen von Purinbasen und Phosphorsäure nachweisen liessen. Erwärmen dieses Niederschlages mit Kali machte die Nucleinsäure löslich im Kaliumacetat. Wahrscheinlich handelte es sich dabei nicht um eine Abspaltung der Nucleinsäure aus einer Verbindung mit Eiweiss, also nicht um das Vorkommen eines Nucleoalbumis in der Thymus, sondern um ein Aufschliessen einer anhydritischen Form der Nucleinsäure; wie sie Schmiedeberg¹⁾ bei der Verarbeitung der Lachsmilch beobachtet hat, in welcher die Nucleinsäure zum Theil erst durch die Einwirkung von Kali in Kaliumacetat löslich wird.

Um die Frage mit Sicherheit zu entscheiden, ob in der Thymus auch fertig gebildete, d. h. in Kaliumacetat unmittelbar lösliche Nucleinsäure enthalten ist, musste die Isolirung derselben ohne jede Anwendung von Kali versucht werden.

Der, wie oben angegeben, durch Zerhacken der Thymus, Durchpressen durch ein Tuch und Ansäuern mit Essigsäure erhaltene Niederschlag wurde nach Zusatz von ein wenig Kupferacetat mit einer neutralen Lösung von Kaliumacetat bei gewöhnlicher Temperatur behandelt und die Flüssigkeit abfiltrirt. Sie war völlig klar und enthielt bedeutende Mengen von Nucleinsäure, die durch Kupferchlorid gefällt, ausgewaschen und getrocknet wurde.

Ein Theil der Nucleinsäure findet sich also in der Thymus weder in einer anhydritischen Form noch fest an Eiweiss oder andere Stoffe gebunden. Eine Verbindung mit Eiweiss scheint allerdings zu existiren, doch hat sie jedenfalls nur einen salzartigen Charakter.

Das durch blosses Ausziehen der Nucleinsäure erhaltene Präparat erwies sich leider als ammoniakhaltig. Es entwickelte auf Zusatz von Kalilauge Ammoniak. Es muss hervorgehoben werden, dass das nucleinsäure Kupfer sehr leicht Ammoniak aufnimmt und so fest bindet, dass letzteres beim Trocknen des Präparats nicht fortgeht. Desshalb muss bei der Darstellung eine ammoniakhaltige Atmosphäre sorgfältig ferngehalten werden.

Um das Ammoniak zu entfernen, wurde das Präparat in Kali gelöst, die Lösung mit Salzsäure versetzt, die gefällte Nucleinsäure in verdünnter Kalilauge gelöst, die Lösung mit Essigsäure neutralisirt und die Nucleinsäure mit Kupferchlorid gefällt.

Das Präparat wurde im Vacuum bei gewöhnlicher Temperatur getrocknet und gab bei der Analyse folgende Zahlen:

1) Schmiedeberg, a. a. O. S. 66.

Präparat B³.

1. 0,2667 g Subst. geben 0,3022 g CO₂ = 0,0824 C = 30,90 Proc.
und 0,1128 g H₂O = 0,0125 g H = 4,70 Proc.
2. 0,1417 g Subst. geben 0,1618 g CO₂ = 0,0441 g C = 31,08 Proc.
und 0,0660 g H₂O = 0,0073 g H = 5,07 Proc.
3. 0,1658 g Subst. geben 0,0229 g N = 13,85 Proc.
4. 0,1428 g " " 0,0198 g N = 13,92 "
5. 0,2720 g " " 0,0330 g CuO = 0,0263 g Cu = 9,69 Proc.
und 0,0792 g Mg₂P₂O₇ = 0,0506 g P₂O₅ = 18,62 Proc.
6. Im Vacuum bei 60° bis zum constanten Gewicht getrocknet, verloren 0,6292 g Substanz 0,0439 g Wasser = 6,86 Proc. Berechnet man die gefundenen Zahlen auf trockene Substanz, so hat man: C = 33,77: H = 4,12 — Cu = 10,35 — N = 14,83 — P₂O₅ = 19,89 Proc.

Aus diesen Zahlen berechnet sich die folgende Zusammensetzung:
 $10(\text{C}_{40}\text{H}_{52}\text{Cu}_2\text{N}_{14}\text{O}_{16} \cdot 2\text{P}_2\text{O}_5) + 5(\text{C}_{40}\text{H}_{50}\text{Cu}_3\text{N}_{14}\text{O}_{16} \cdot 2\text{P}_2\text{O}_5) + 3(\text{C}_5\text{H}_5\text{N}_5)$

Ber. Gef. im Mittel

C—34,07—33,77

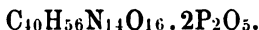
H— 3,66— 4,12

Cu—10,24—10,35

N—14,58—14,83

P₂O₅—19,67—19,89

Die kupferfreie Nucleinsäure dieses Präparates hat also ebenfalls die bekannte Formel:



In einem Falle gelang es nicht, weder durch das Kupfer-Kali-Verfahren noch mittelst Lösen in Kaliumacetat, die Nucleinsäure aus der Thymus frei von biuretartig reagirenden Substanzen zu erhalten. Die alkalische Lösung der ausgewaschenen und getrockneten Kupferverbindung zeigte bei gewöhnlicher Temperatur keine Spur von Biuretreaction; diese trat erst beim Erwärmen ein. Die Analyse ergab für dieses Präparat im Mittel 34,62 Proc. C, 4,20 Proc. H, 11,30 Proc. Cu, 14,68 Proc. N. u. 17,90 Proc. P₂O₅. Es enthält nach diesen Zahlen auf 2 P₂O₅ 45,8 Atome C und 16,7 Atome N.

Es wurde versucht, das Präparat durch nochmaliges Lösen in Kaliumacetat zu reinigen. Die Lösung war trübe und konnte nur durch Schütteln mit reiner Thierkohle und Filtriren geklärt werden. Aber auch das aus dieser Lösung durch Kupferchlorid gefällte Präparat gab beim Erwärmen die Biuretreaction und enthielt im Mittel 33,17 Proc. C, 4,23 Proc. H, 10,33 Proc. Cu, 13,29 Proc. N und 17,81 Proc. P₂O₅, was einem Verhältniss von 2 P₂O₅ zu 44 Atomen C und 15 Atomen N entspricht. Es handelt sich in diesem Falle offenbar um eine feste Verbindung von Nucleinsäure mit Protamin oder einer Albumose, die der Hauptmasse der Nucleinsäure beigemischt war. Schliesslich wäre wohl auch die Trennung gelungen.

Bei der Pankreasverdauung scheint die Nucleinsäure eine Spaltung zu erleiden. Neben wenig unveränderter Nucleinsäure ent-

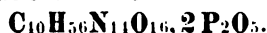
hält das Verdauungsproduct der Thymus eine Substanz, die zwar aus ihrer Lösung in Kaliumacetat durch Kupferchlorid gefällt wird, aber sich sowohl in einem Ueberschuss von Kupferchlorid wieder löst, als auch in verdünnter Salzsäure löslich ist. Es handelt sich offenbar um basenärmere Producte, wie sie Prof. Schmiedeberg¹⁾ durch die Einwirkung von Salzsäure auf Nucleinsäure erhalten hat.

Zur Feststellung der Natur der Purinbasen in dieser Nucleinsäure aus Thymus wurde die Kupferverbindung 24 Stunden lang bei 40° C. der Einwirkung von 18—20proc. Salzsäure unterworfen.

Durch Fällen mit ammoniakalischem Silber, Eindampfen der aus der Silberverbindung erhaltenen salzsauren Lösung zur Trockene konnten aus dem unlöslich gewordenen Abdampfrückstand schwefelsaures Guanin und aus dem löslich gebliebenen Antheil salzsaures Adenin krystallisirt erhalten werden.

Nach den von mir nur beiläufig angestellten Untersuchungen scheint in der Thymus auch Protamin vorzukommen. Der Auszug der Thymus mit Kupferchlorid, in welchem das Protamin enthalten sein musste, wurde durch Schwefelwasserstoff vom Kupfer befreit, mit Natronlauge neutralisirt, mit Phosphorwolframsäure gefällt und dann wieder in bekannter Weise behandelt. Aus der zuletzt erhaltenen salzsauren wässrigen Lösung wurde durch Platinchlorid eine Doppelverbindung gefällt, welche 23,16 Proc. St. enthielt, was annähernd für Protamin stimmt. Es ist nicht unwahrscheinlich, dass durch das Kupferchlorid ein Gemenge von Protamin und Albumosen extrahirt war.

Nach den Resultaten der vorstehenden Untersuchungen hat die Nucleinsäure des unreifen Lachsspermas und der isolirten Zellkerne desselben sowie die von mir aus Thymus dargestellte Nucleinsäure die gleiche Zusammensetzung, wie die Nucleinsäure aus der reifen Lachsmilch, also:



III. Nucleinsäure aus Hefe.

Der Versuch, die Nucleinsäure der Hefe mittelst des Kupferkaliverfahrens zu isoliren, führte nicht zum Ziele. Nach der Behandlung mit letzteren Agentien werden essigsäure Lösungen erhalten, welche weder durch Kupferchlorid noch durch Salzsäure gefällt werden.

Durch folgendes Verfahren gelang es schliesslich, auch die Mykonucleinsäure frei von Eiweissstoffen zu erhalten.

1) Vgl. Schmiedeberg, a. a. O. S. 71 ff.

Die Hefe wird durch Decantiren mehrmals mit Wasser gewaschen, dann mit einer mässigen Menge einer Kupferacetatlösung versetzt und mit Kalilauge stark alkalisch gemacht. Man lässt etwa 10 Minuten unter Umrühren stehen, stumpft die alkalische Reaction mit Salzsäure etwas ab, säuert dann mit Essigsäure an, lässt absetzen, giesst die kupferhaltige Flüssigkeit von der Hefe ab, filtrirt und versetzt mit Kupferchlorid. Der Niederschlag von nucleinsaurem Kupfer wird auf einem Filter gut ausgewaschen. Er enthält noch geringe Mengen biuretartig reagirender Substanzen. Um ihn von diesen zu befreien, wird er in einem geringen Ueberschuss von Kalilauge gelöst und die Lösung sofort mit Essigsäure angesäuert. Sollte dabei eine zu starke Fällung eintreten, so fügt man bis zur Lösung der letzteren Kalilauge hinzu und säuert wieder mit Essigsäure an. Es kommt nur darauf an, dass nach dem Ansäuern mit Essigsäure ein Niederschlag entsteht, der aber zur Vermeidung von Verlusten mässig sein soll.

Von diesem Niederschlag, der die biuretartig reagirenden Stoffe an Kupfer gebunden enthält, lässt sich die Flüssigkeit leicht abfiltriren, während nach Zusatz von viel Kali und schwachem Ansäuern eine blosse Trübung eintritt und die Flüssigkeit nicht klar filtrirt. Das klare Filtrat, das jetzt frei von biuretartig reagirenden Substanzen ist, wird mit Kupferchlorid gefällt.

Die Kohlenhydrate bleiben dabei in Lösung. Der Niederschlag von mykonucleinsaurem Kupfer wird in der oben angegebenen Weise mit Wasser und Alkohol ausgewaschen, getrocknet, wieder mit Wasser gewaschen und von neuem getrocknet.

Die Mykonucleinsäure ist ein Glykosid. Erhitzt man die Kupferverbindung mit verdünnter Salzsäure, so löst sie sich allmählig und schon nach kurzem Kochen reducirt die Flüssigkeit CuO in alkalischer Lösung. Dabei ist aber zu beachten, dass das Kupferoxydul sich mit den Purinbasen zu einem weissen Niederschlag verbindet. Doch bleibt ein Theil des Kupferoxydul frei und färbt den weissen Niederschlag roth. Dass die Substanz, welche den reducirenden Körper liefert, nicht eine Beimengung ist, sondern in der That der Nucleinsäure angehört, ergiebt sich aus der Art der Darstellung, indem beim Zusatz von Kupferchlorid zu einer essigsauen Lösung Kohlehydrate nicht gefällt werden. Löst man das reine mykonucleinsäure Kupfer mit Hilfe von ein wenig Kali in Wasser und versetzt diese Lösung mit Salzsäure, so entsteht ein teigartiger, bald erhärtender Niederschlag von Mykonucleinsäure, der ebenfalls nach dem Kochen mit Salzsäure einen Kupferoxyd reducirenden Körper giebt, während beigemengte Kohlehydrate in Lösung bleiben würden.

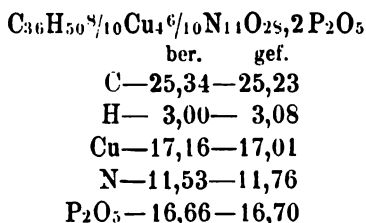
Das von Salkowski als Bestandtheil der Hefe beschriebene gummi- oder dextrinartige Kohlehydrat lässt sich leicht gewinnen, indem man die Hefe mit Wasser und etwas Kupferchlorid versetzt, dann Kalilauge hinzusetzt, einige Zeit stehen lässt, mit Essigsäure ansäuert, filtrirt und das kupferhaltige Filtrat mit Kalilauge versetzt, wobei die Kupferverbindung des Kohlehydrats leicht gefällt wird, während die Nucleinsäure in Lösung bleibt. Nach dem Auswaschen mit Wasser kann man aus dieser Verbindung das Kohlehydrat durch Zusatz von Essigsäure und Alkohol in etwas kupferhaltigem Zustand isoliren. Es gab nach Abzug von 2,82 Proc. Cu 44,88 Proc. C und 6,60 Proc. H. Ob dieses Kohlehydrat mit dem Componenten der Mykonucleinsäure identisch ist, habe ich nicht ermitteln können.

Von Purinbasen enthält die Mykonucleinsäure, wie die Nucleinsäure aus Lachsmilch und Thymus, Guanin und Adenin, die in der oben (S. 156) angegebenen Weise, ersteres in Form des Sulfats, letzteres als Chlorhydrat dargestellt werden konnten. Für die Analyse wurden die Nucleinsäurepräparate im Vacuum bei 60° C. über Schwefelsäure getrocknet.

Präparat C¹.

1. 0,2785 g Subst. gaben 0,2578 g CO₂ = 0,0703 g C = 25,23 Proc.
und 0,0775 g H₂O = 0,0086 g H = 3,08 Proc.
2. 0,1938 g Subst. gaben 0,0227 g N = 11,68 Proc.
3. 0,1298 g „ „ 0,0153 g N = 11,85 „
4. 0,2979 g „ „ 0,0635 g CuO = 0,0506 g Cu = 16,95 Proc.
und 0,0777 g Mg₂P₂O₇ = 0,0497 g P₂O₅ = 16,70 Proc.
5. 0,1922 g Subst. gaben 0,0411 g CuO = 0,0328 g Cu = 17,07 Proc.

Die Berechnung führt zu der folgenden Zusammensetzung dieses Präparates:



Präparat C².

In derselben Weise dargestellt und getrocknet wie das vorige.

1. 0,2566 g Subst. = 0,2871 g CO₂ = 0,0783 g C = 30,51 Proc.
und 0,0813 g H₂O = 0,0090 g H = 3,51 Proc.
2. 0,2777 g Subst. = 0,0381 g N = 13,74 Proc.
3. 0,2233 g „ = 0,0309 g N = 13,85 „
4. 0,4127 g „ = 0,0476 g CuO = 0,0380 g Cu = 9,20 Proc.
und 0,1245 g Mg₂P₂O₇ = 0,0796 g P₂O₅ = 19,30 Proc.
5. 0,3060 g Subst. = 0,0349 g CuO = 0,0278 g Cu = 9,10 Proc.
und 0,0925 g Mg₂P₂O₇ = 0,0591 g P₂O₅ = 19,39 Proc.

Dieses Präparat hat wahrscheinlich die folgende Zusammensetzung:

$$\text{C}_{36}\text{H}_{18}\text{Cu}_2\text{N}_{14}\text{O}_{20} \cdot 2\text{P}_2\text{O}_5$$

	ber.	gef.
C	30,68	30,51
H	3,44	3,51
Cu	9,03	9,21
N	13,96	13,79
P ₂ O ₅	20,09	19,35

Die beiden Formeln zeigen keine befriedigende Uebereinstimmung. Abgesehen davon, dass bei dem Präparat C. 2. der Gehalt an P₂O₅ um 0,7 Proc. oder an P um 0,3 Proc. niedriger gefunden ist, als der berechneten Formel entspricht, fällt besonders die Differenz zwischen der Zahl der O-Atome in beiden Präparaten auf. Ich habe Grund anzunehmen, dass die Abspaltung des Kohlehydrat-Componenten bereits bei mässiger Einwirkung von Alkali beginnt und dass davon die Zusammensetzung der einzelnen Präparate beeinflusst wird.

Weitere Untersuchungen aus dem hiesigen Laboratorium werden voraussichtlich über diese Frage sowie über die Spaltungsproducte dieser Nucleinsäure näheren Aufschluss geben.

VIII.

Eine einfache und zuverlässige Methode zur quantitativen Bestimmung des Quecksilbers im Harn.

Von

Dr. Adolf Jolles,

Docent am k. k. Technologischen Gewerbemuseum in Wien.

In diesem Archiv¹⁾ ist von Schuhmacher und Jung eine Abhandlung unter obigem Titel erschienen, die mich zu folgenden Bemerkungen veranlasst.

Die Beobachtung der Verfasser, mit meiner quantitativen Quecksilberbestimmung im Harn²⁾ keine übereinstimmenden Resultate gefunden zu haben, befremdet mich insofern nicht, als ich bei der Fortsetzung der diesbezüglichen Untersuchungen zu dem Ergebniss gekommen bin, dass der Erfolg der Methode wesentlich von der feinsten Vertheilung des Goldes abhängt. Nun ist es aber nicht leicht, das Gold in ganz feinen Plättchen zu erhalten, und manchmal misslingt die Darstellung in Folge von Umständen, welche nicht aufgeklärt sind. Ich zweifle durchaus nicht, dass die Verfasser sich genau an mein Verfahren gehalten haben, nachdem aber die Methodik der Herstellung der feinen Goldplättchen von Factoren abhängt, welche noch nicht aufgeklärt sind und weil manchmal, trotz anscheinend ganz gleicher Bedingungen, die Herstellung misslingt, so glaube ich annehmen zu dürfen, dass die Verfasser wahrscheinlich ein minder brauchbares Gold, d. h. ein Gold mit zu geringer Oberfläche in Verwendung gezogen haben.

Uebrigens hatte ich inzwischen mein Verfahren dahin modificirt, dass ich das Gold in Form eines galvanisch niedergeschlagenen Ueberzuges verwende, wodurch die Gefahr, ungeeignetes Gold zu benutzen, umgangen ist. Hingegen freut es mich, durch obgenannte Arbeit eine vollständige Bestätigung der Richtigkeit des Principes meiner Quecksilberbestimmung in der Verwendung von Gold und in der Ermittlung des Quecksilbers durch den Gewichtsverlust beim Erhitzen gefunden zu haben. Jedoch habe ich auch in diesem Punkte meine Methode modificirt und verweise ich diesbezüglich auf meine demnächst hierüber erscheinende Publication. —

1) Archiv f. experiment. Pathol. u. Pharmacol. Bd. XLII. S. 138—148.

2) Sitzungsberichte der k. Akademie der Wissenschaften Bd. CIV. Abth. II. Juli 1895.

IX.

Ueber die Wirkungsweise der blutdrucksteigernden Substanz der Nebennieren.¹⁾

Von

D. Gerhardt.

(Mit 7 Curven.)

Das Suchen nach besonderen Substanzen in den Nebennieren, das früher nur durch die Beziehungen des Organs zu der Bronchkrankheit oder durch den mikroskopischen Befund eigenthümlicher Massen in den Nebennierenvenen veranlasst war²⁾, erhielt neue, stärkere Anregung, als im Jahre 1894 Oliver und Schäfer³⁾ und gleichzeitig Cybulski und Symonowicz⁴⁾ die mächtige blutdrucksteigernde Eigenschaft des Nebennierenextractes entdeckten. Die Arbeiten von Moore⁵⁾, S. Fränkel⁶⁾, Mühlmann⁷⁾, Gürber⁸⁾, Abel und Crawford⁹⁾ u. A. ergaben übereinstimmend, dass jene merkwürdige physiologische Wirkung des Organauszuges geknüpft sei an die Anwesenheit einer schon früher von Vulpian, Arnold u. A. studirten Substanz, die namentlich durch intensive Farbenreactionen mit Metall-, zumal Eisensalzen gut charakterisirt war. Die fragliche Substanz wurde bald als Brenzcatechin, bald als Pyridinbase, bald speciell als Piperidinderivat angesehen. In den letzten Jahren ist es O. v. Fürth¹⁰⁾ im Hofmeister'schen Laboratorium ge-

1) Kurz vorgetragen in der pharmakologischen Section der Naturforscherversammlung zu München 1899.

2) Manasse, Virch. Archiv Bd. CLXXIII.

3) Oliver und Schäfer, Journ. of Physiol. 1894.

4) Cybulski und Symonowicz, Pflüger's Archiv Bd. LXIV.

5) Moore, Journ. of Physiol. 1895 und 1897.

6) S. Fränkel, Wiener med. Blätter. 1896.

7) Mühlmann, Deutsche med. Wochenschr. 1896.

8) Metzger, Dissert. Würzburg 1897.

9) Abel und Crawford, John Hopkins Hosp. Boulet. 1897.

10) O. v. Fürth, Zeitschrift f. physiol. Chemie Bd. XXIII, XXVI u. XXIX.
Archiv f. experiment. Pathol. u. Pharmacol. Bd. XLIV.

lungen, sie in einer Form zu erhalten, die zwar nicht krystallisirte, sich aber doch soweit chemisch rein erwies, dass sie einer genaueren Analyse zugänglich wurde. Mit grosser Wahrscheinlichkeit konnte v. Fürth die „eisengrüne Substanz“ der Nebennieren als hydrirtes Dioxypyridin darthun.

Untersuchungen über die physiologische Wirkung des von v. Fürth isolirten Körpers, die ich zusammen mit dem Autor vornahm, ergaben zunächst, dass jene Substanz (er nennt sie Suprarenin) in der That das physiologisch wirksame Princip des Organs darstellt; nach intravenöser Injection von minimalen Mengen konnten wir die für Nebennierenextract charakteristische Blutdrucksteigerung¹⁾ feststellen, die auch dann noch eintrat, wenn durch Verbluten oder durch gefässlähmende (Chloral, Chloroform, Amylnitrit) oder herzlähmende Mittel (Kalisalze) der arterielle Druck auf recht geringe Höhe (10—20 mm Hg) gesunken war.

Wie mit Nebennierenextract erhielten wir auch mit Lösungen von Suprarenin nur bei Injection in die Venen jene frappante Wirkung: nach $\frac{1}{4}$ — $\frac{3}{4}$ Minute steigt der Blutdruck rasch empor, erreicht innerhalb 10—30 Secunden den Höhepunkt, bleibt nur etwa eben so lange gleichmässig hoch und sinkt dann in den folgenden 2 Minuten langsam wieder bis zum Ausgangswerth oder (häufiger) bis 20—30 mm unter denselben ab; bei Hunden brachten schon $\frac{1}{5}$ mg, bei Kaninchen $\frac{1}{20}$ mg Suprarenin Steigerung des arteriellen Druckes auf das Doppelte und — zumal wenn die Vagi durchschnitten waren — aufs Dreifache des Normalen hervor. Bei kleineren Dosen war der Erfolg geringer und von kürzerer Dauer. Bei Subcutaninjection waren diese Dosen unwirksam, wohl weil die Substanz zu rasch oxydirt wird (und zwar, wie Langlois²⁾ für das Extract wahrscheinlich machte, in der Leber); wohl aber konnte v. Fürth bei Anwendung erheblich grösserer Mengen auch nach subcutaner Einverleibung Drucksteigerung sehen; solche grosse Dosen haben aber, im Gegensatz zu den gewöhnlichen, zum Theil tödtliche Giftwirkung, zum Theil Nachwirkungen; einer von Fürth's Hunden zeigte am folgenden Tag eine Reihe von nervösen, tetanieartigen Symptomen, Reiz- mit folgenden Lähmungserscheinungen, denen das Thier schliesslich erlag, der Zustand hatte grosse Aehnlichkeit mit den Krämpfen nach Exstirpation der Schilddrüse.

1) Ausführliche Litteraturangaben sind in den Arbeiten von Fürth, dann bei Gottlieb, Archiv f. experiment. Pathol. u. Pharmacol. Bd. XLIII und bei Boruttau, Pflüger's Archiv Bd. LXXVIII enthalten.

2) Langlois, Arch. de Physiol. 1898.

Die im folgenden besprochenen Beobachtungen sind indessen sämmtlich nach intravenöser Injection der Substanz angestellt. ¹⁾

I.

Die enorme Blutdrucksteigerung auf das Doppelte, ja das Dreifache des Normalen beruht nach übereinstimmender Angabe der meisten Autoren, die sich mit dieser Frage beschäftigt haben, auf Contraction der kleinen Arterien. Die gefässverengernde Wirkung lässt sich am besten demonstrieren bei directer Application der Substanz auf freiliegende Gefässe, z. B. auf das Mesenterium, auf geröthete Schleimhäute, blutende Wundflächen. Die Ophthalmologen haben sich diese Eigenschaft des Nebennierenextractes bereits zu Nutze gemacht, sie verwenden dasselbe in der Form des Extr. haemostaticum suprarenale von Merck ²⁾, neuerdings auch in Form des von Fürth dargestellten Präparates ³⁾ mit Erfolg, um die Blutfülle der entzündeten Bindehaut zu mindern.

Dass diese Gefässverengung wesentlich (wenn auch nicht ausschliesslich) auf directer Beeinflussung der Muskelfasern oder der Nervenenden, nicht lediglich auf Erregung der vasomotorischen Centren beruhe, erhellt einmal aus der localen Wirkung beim Aufträufeln des Extractes; es geht ferner aus der Thatsache hervor, dass der Erfolg der Injection auf den Blutdruck auch nach Durchschneidung der Gefässnerven oder des Rückenmarks bestehen bleibt, wenn auch in vermindertem Maasse (Oliver-Schäfer ⁴⁾, Velich ⁵⁾, Biedl ⁶⁾, Boruttau ⁷⁾).

Ob ausser den Gefässmuskeln auch das Herz direct zu stärkerer Action angeregt wird, blieb zunächst unentschieden. Oliver und Schäfer erwiesen es aus Versuchen an überlebenden Froschherzen; die meisten späteren Autoren begnügen sich mit der Constatirung der Gefässwirkung, Cyon ⁸⁾ leugnet direct die Beeinflussung des

1) Die einfacheren Versuche wurden im Laboratorium der medicinischen Klinik mittels Hürthle'schen Gummimanometers, diejenigen, bei welchen doppelte Druckschreibung und künstliche Athmung nöthig war, im hiesigen pharmakologischen Institut mittels des dort zu Druckregistrirversuchen üblichen, mit zwei Quecksilbermanometern armirten Apparates ausgeführt.

2) Bates, New-York med. Journ. 1896. — Darier, Annal. de l'Oculiste. 1896. — Dor, Sem. méd. 1896. — Königstein, Wiener med. Pr. 1897.

3) H. Landolt, Centralbl. f. pr. Augenheilkde. 1899.

4) Oliver-Schäfer, Journ. of Physiol. 1894.

5) Velich, Wiener med. Blätter. 1896.

6) Biedl, Wiener klin. Wochenschr. 1896.

7) Boruttau, Pflüger's Archiv Bd. LXXVIII.

8) Cyon, Pflüger's Archiv Bd. LXXIII.

Herzens. Erst in der letzten Zeit ist durch Hedbom¹⁾, Cleghorn²⁾, Borruttau, namentlich aber durch die exacten Versuche Gottliebs³⁾ am isolirten Herzen die Verstärkung des Herzschlags als directe Folge der Extracteinspritzung erwiesen worden.

Ich selbst habe keine derartigen Versuche am isolirten Herzen angestellt; ich glaube aber aus gleichzeitig angestellten Druckmessungen in der Carotis und einer Lungenvene ähnliche Schlüsse ziehen und dabei auch eine Vorstellung über den Grad dieser Herzwirkung erlangen zu können.

Wenn der Arteriendruck gesteigert wird durch mehr directe Vermehrung der peripheren Widerstände (durch Compression der Bauchaorta, Splanchnicusreizung, allgemeinen Gefäßkrampf, durch Strychninvergiftung), dann steigt gleichzeitig der Druck im linken Vorhof, weil der linke Ventrikel bei der Erschwerung seiner Entleerung alsbald insufficient wird und nicht genügend Blut aus dem Vorhof aufnehmen kann. Anders verhält sich der Vorhofdruck, wenn der allgemeine Gefäßkrampf durch Erregung des vasomotorischen Centrums (durch Reizung sensibler Nerven, durch directen elektrischen oder durch Reiz des Erstickungsblutes) erzeugt wird⁴⁾. In diesem Fall sinkt der Druck im linken Vorhof (in Versuchen von Openchowski⁵⁾ von 14 auf 7 mm Hg) und steigt erst, wenn der Carotidruck auf Höhen von etwa 300 mm Hg angelangt ist; dann kann er rasch anwachsen, bis auf 50 mm, während der Carotidruck alsbald bis nahezu zum Ausgangspunkt abfällt. Hier muss irgend ein, vermuthlich nervöser, Reiz den Ventrikel zu verstärkter Thätigkeit anregen; dadurch erfolgt zuerst sogar Uebercompensation, der Ventrikel kann vermöge ausgiebigerer Erschlaffung und Zusammenziehung mehr Blut aus dem Vorhof schöpfen, der Vorhofdruck sinkt dementsprechend, und erst bei excessiv hohem Arteriendruck versagt die Kraft des Ventrikels, und das Blut staut sich im Vorhof.

Bei meinen Nebennierenversuchen (vgl. die nebenstehende Tabelle) steigt nun der Druck im linken Vorhof (ich maass ihn des geringeren Eingriffs halber in einem Lungenvenenast) um 5—30 ccm Wasser, wenn die Vagi erhalten waren; in diesem Fall scheint also keine nachweisbare Mehrleistung der linken Kammer zu bestehen. Waren aber die Vagi durchtrennt, dann liess sich einige Male ganz zu Anfang der Wirkung eine geringe Senkung des Vorhofdrucks, aber

1) Hedbom, Skand. Archiv f. Physiol. Bd. VIII.

2) Cleghorn, Amer. Journ. of Physiol. Vol. II.

3) Gottlieb, Arch. f. experiment. Path. u. Pharmak. Bd. XXXVIII u. XLIII.

4) Kanders, Zeitschr. f. klin. Med. Bd. XXI.

5) Openchowski, Pflüger's Archiv Bd. XXVII.

TABELLE I.
Mittelgrosser Hund; Ablesungen nach je 6 Sekunden.

Carotis	A. pulm. in mm Hg	V. pulm. in cm Wasser	Pulszahl in 5 Sec.	Bemerkungen	Carotis	A. pulm. in mm Hg	V. pulm. in cm Wasser	Pulszahl in 5 Sec.	Bemerkungen
148	20	2		Inject. $\frac{2}{10}$ mg Suprarenin	104	18	2	22	Injection $\frac{2}{10}$ mg Suprarenin
142	20	2	22		104	18	2	22	
142	20	2	22		106				
165	18	2	21		106	18	2	23	
165	18	3	17		118	18	2	22	
160	20	$4\frac{1}{2}$	10		120	18	1,5	22	
170	22	8	6		140	18	1,5	22	
180	27	8	4		176	18	1,5	22	
180	28	8	4		200	18	1,5	22	
175	28	$7\frac{1}{2}$	4		218	19	1,5	25	
170	25	$7\frac{1}{2}$	4		214	20	2	24	
165	$27\frac{1}{2}$	$7\frac{1}{2}$	5		212	20	2	24	
160	26	$7\frac{1}{2}$	6		200	20	2,5	24	
150	24	7	7		198	20	2,5	24	
145	22	7	7		192	20	2,5	23	
				Pulse unregel- mässig, oft Bigeminus- typus	176	20	2,5	24	
					170	20	2,5	23	
142	22	7	8		164	20	2,5	24	
142	22	$6\frac{1}{2}$	8		156	20	2,5	24	
155	22	6	10	Pulse wieder regelmässig	150	20	2,5	26	
					20	20	2,5	25	
160	21	$5\frac{1}{2}$	11						
157	21	5	13						
150	21	$4\frac{1}{2}$	18						
145	22	$4\frac{1}{2}$	19						
140	22	4	19						
Carotis- druck sinkt gleich- mässig weiter.									
					136	21	2,5	23	$\frac{3}{10}$ mg injicirt
					132	21	2,5	23	
					136	21	2,5	22	
					170	21	—	23	
					208	25	2,5	—	
84	14	2	23	Vagi durch- schnitten. Suprarenin $\frac{2}{10}$ mg	234	25	3	24	
88	14	2	22		240	26	3	24	
92	15	2	22		246	26	3,5	25	
94	15	2	23		240	26	3,5	25	
112	15	2	22		235	25	3,5	25	
120	15	2	24		226	24	3,5	25	
126	15	2	23		212	24	3,5	25	
134	15	2	23		200	24	3	25	
140	15	2	23		188	24	3	25	
148	15	2	22		178	24	2,5	25	
150	15	2	22		170	24	2,5	25	
148	15	2	22		160	24	2,5	25	
145	15	2	22		152	24	2,5	25	
140	15	2	23		145	23	2,5	24	
136	15	2	23		140	23	2	23	
132	15	2	22		138	32	2	23	
130	15	2	23		fällt bis				
124	15	2	22		95				
120	15	2	23						

nur um ca. $\frac{1}{2}$ ocm Wasser beobachten, selten blieb er ungeändert, gewöhnlich stieg er parallel dem Arteriendruck, aber nur um 2—3, selten bis 5 cm; dieser Werth ist viel geringer, als bei mechanischer Gefäßverengerung (Aortencompression) erreicht wird, trotzdem in solchen Fällen der Arteriendruck in der Regel weniger hoch ansteigt, als in den Nebennierenversuchen¹⁾. Daraus lässt sich wohl der Schluss ziehen, dass neben der Gefäßwirkung auch eine Wirkung auf den Herzmuskel besteht, die aber geringer ist wie jene bei Reizung des vasomotorischen Centrums. v. Basch²⁾ und Kauders³⁾ finden die Ursache der verstärkten Action des linken Ventrikels für diesen letzteren Fall (Reizung des Gefässnervencentrums) in Erregung des Accelerans; der Umstand, dass in den Nebennierenversuchen erst nach Ausschaltung des Vagus, also erst nachdem der Acceleranseinfluss deutlicher hervortreten kann, jene verstärkte Thätigkeit der linken Kammer beobachtet wird, legt auch für diese Versuche eine ähnliche Deutung nahe; indessen weisen die Versuche am isolirten Herzen darauf hin, dass es sich hier jedenfalls um directe Wirkung auf das Herz handelt, wenn dadurch auch die Acceleranswirkung natürlich nicht ausgeschlossen wird.

II.

Nächst der Drucksteigerung ist Verlangsamung und Vergrößerung der einzelnen Pulse das auffallendste Phänomen nach intra-venöser Injection der Nebennierensubstanz.

Ueber die Thatsache ihres Vorkommens, sowie darüber, dass sie nach beiderseitiger Vagotomie ausbleibt, stimmen alle Autoren überein, in der Deutung differiren sie. Die ersten Untersucher führten sie auf Erregung des Vaguscentrums zurück; Biedl und Reiner⁴⁾ suchten sie als abhängig von der Blutdrucksteigerung darzustellen, analog der Pulsverlangsamung nach anderweitiger Drucksteigerung (durch Aortencompression, Splanchnicusreizung u. s. w.). Cyon dagegen bezieht sie auf Reizung der Hypophyse durch den beginnenden Druckzuwachs in den Hirngefässen. Er folgert das hauptsächlich daraus, dass die Pulsverlangsamung nur während des Druckanstiegs bestehe, vom Maximum ab durch Ac-

1) Velich führt einen Versuch an, in dem der Vorhofdruck weit stärker anstieg, von 6 auf 30 mm Hg; da der Arteriendruck vor der Injection auf 32 mm stand, war der linke Ventrikel wohl kaum bei normaler Leistungsfähigkeit, daher der hohe Vorhofdruck.

2) v. Basch, Allgemeine Physiol. und Pathol. des Kreislaufs.

3) Kauders, Zeitschr. f. klin. Med. Bd. XXI.

4) Biedl und Reiner, Pflüger's Archiv Bd. LXXIII.

celeransreizung verdeckt werde. Biedl und Reiner stützen ihre Ansicht auf Beobachtungen entgegengesetzter Art: sie finden die Vaguspulse nicht während des Druckanstiegs, sondern erst nach dem Ueberschreiten des Höhepunkts; nur bei hirnwärts gerichteter Injection in die Carotis wollen sie Vaguspulse gleich zu Beginn der Druckerhebung gesehen haben.

TABELLE II.

Mittelgrosser Hund. Injection von 0,2 mg Suprarenin. Ablesung alle 6 Sekunden.

Carotisdruck	Pulszahl in 6 Sec.
36	13
54	11
72	11
104	9
104	6
104	6
106	6
106	6
110	8
110	9
113	9
110	11
106	13
90	13
82	13
68	14

Meine Curven zeigen in dieser Hinsicht wechselndes Verhalten; einige Male treten die Vaguspulse nur während des Anstiegs, andre Male erst im absteigenden Schenkel auf; am häufigsten beginnen sie im letzten Theil des aufsteigenden Schenkels und dauern während des ganzen weiteren Verlaufs der Druckänderung (s. Tabelle II), in diesem Fall sind sie aber selten regelmässig, sondern meist unterbrochen durch Reihen kleiner beschleunigter Pulse (Fig. 1), manch-

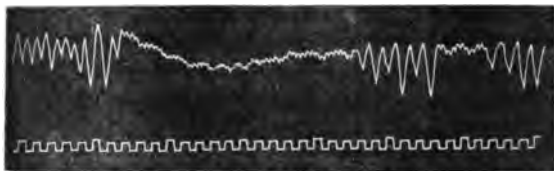


Fig. 1.¹⁾ Kaninchen, $\frac{1}{20}$ mg Suprarenin injicirt. Abwechselnd Vagus- und Acceleranspulse während des Höhestadiums der Wirkung, Ausgangswerth 100, maximaler Werth 130 mm Hg (die Ordinaten um 30 mm verkürzt).

mal hinwiederum treten zwischen solchen kleinen regelmässigen, beschleunigten Schlägen nur vereinzelte grosse, langsame Pulse auf,

1) Alle Curven sind um $\frac{1}{3}$ verkleinert.

sodass die eigentlichen Vaguspulse nur am Anfang und wieder am Ende der Druckschwankung deutlich werden (Fig. 2). Man bekommt so leicht den Eindruck, dass Vagus- und Acceleransreizung nebeneinander bestehen, und dass im Beginn der Druckschwankung die erstere, später die des Accelerans überwiegt, dass aber des öfteren auch der Antagonist zwischendurch den stärkeren Einfluss gewinnt.

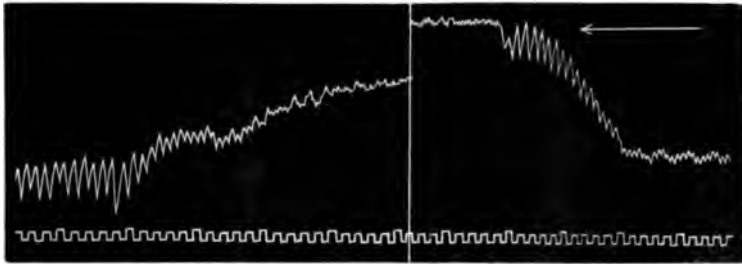


Fig. 2. Kaninchen, 0,02 mg Suprarenin injicirt; Vaguspulse am Anfang und Ende der Druckschwankung; dazwischen Acceleranspulse; zwischen beiden Theilen der Curve 60 Sekunden; Ordinaten um 2 cm verkürzt.

Bei einem Versuch waren schon vor der Injection die Pulse ungewöhnlich langsam, wie sich später zeigte, in Folge von Vagusreiz durch mangelhafte künstliche Ventilation; hier bestanden während der ganzen Dauer der Extractwirkung die grossen langsamen Vaguspulse (Fig. 3); in diesem Fall war der Vagus also während dieser

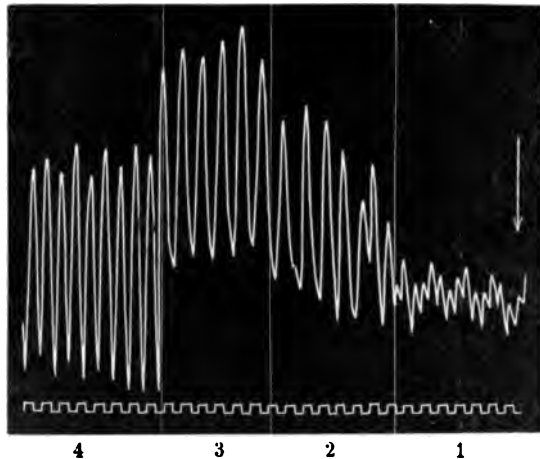


Fig. 3. Hund, Injection von 0,2 mg. Schon vor der Injection mässig starke Vaguswirkung (durch mangelhafte Respiration); bedeutende Steigerung der Vaguswirkung während der Druckschwankung; Ordinaten um 15 mm verkürzt.

ganzen Zeit reizbar geblieben und der schon bestehende Grad der Reizung war durch das Suprarenin erhöht worden; das steht in ge-

wissem Gegensatz zu Angaben von Cyon und Anderen, wonach während des Höhestadiums der Nebennierenwirkung der Vagus un-erregbar sei, Angaben, denen ich auch auf Grund eigener Versuche mit faradischer Reizung des Vagus widersprechen muss.

Wie aber auch die Vaguspulse in der Curve vertheilt sein mögen, in einer Hinsicht stimmen alle meine Versuche überein: die Vaguspulse treten immer erst auf, wenn der Blutdruck bereits deutlich, meist etwa 20–30 mm Hg, gestiegen ist; sie erscheinen also zwar nicht regelmässig, wie Biedl und Reiner wollen, am Ende, aber doch immer erst im Verlauf, nicht am Anfang der Druck-

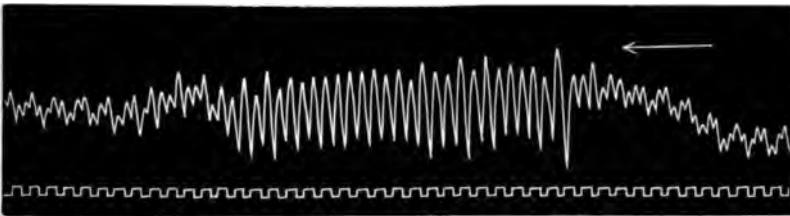


Fig. 4. Druckverlauf bei einem grossen Hund nach Injection von 0,2 mg Suprarenin. Ordinaten um 5 cm verkürzt. Vaguspulse trotz geringen Druckanstieges. (Der Blutdruck sinkt weiterhin nicht mehr ab.)

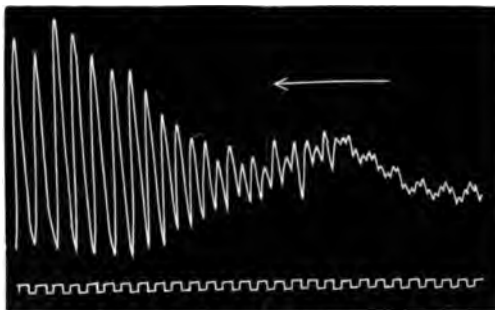


Fig. 5. Absinken des schon gesteigerten Druckes mit Beginn der Vaguswirkung. (Hund, $\frac{2}{10}$ mg Suprarenin injicirt.) Der Abstand von der Abscisse um 4 cm verkleinert.

steigerung. Meine Versuche lassen also recht wohl die von Biedl und Reiner vertretene Deutung zu, dass die Vaguswirkung nicht durch centrale oder periphere Vagusreizung durch das Suprarenin, sondern nur durch die Blutdrucksteigerung an sich bedingt sei; auffallend bleibt bei dieser Deutung allerdings die verhältnissmässig starke Vaguswirkung nach Injection kleiner Dosen, die den Blutdruck nur wenig erhöhen (s. Fig. 4). — Nur in wenigen Versuchen zeigte sich der Einfluss des Vagus so stark, dass neben der Pulsverlangsamung auch ein Absinken des Druckes deutlich wurde (s. Fig. 5).

Uebrigens ist die Vaguswirkung nicht ganz constant; bei manchen Thieren bleibt sie ganz oder fast ganz aus; einige Male war sie anfangs deutlich, nach mehrmaliger Injection trat sie aber nicht mehr hervor; es dürfte sich um rasch eintretende Ermüdung des Vaguscentrums handeln.

Auf Acceleranswirkung zu beziehende Pulsbeschleunigung findet sich nicht regelmässig auf der Höhe der Wirkung (s. Tabelle I S. 165); sie hielt sich bei meinen Versuchsthieren in mässigen Grenzen, die Pulszahl stieg, auch nach Vagotomie, höchstens von 13 auf 18 in 5 Secunden, also etwa aufs anderthalbfache; bleibende Beschleunigung beobachtete ich nicht. — Erwähnenswerth ist noch, dass auch nach Vagotomie gelegentlich während des Höhestadiums der Wirkung einzelne Pulse ausfallen, vermuthlich als Zeichen relativer Schwäche des Herzens gegenüber den vermehrten Widerständen (vgl. Fig. 6).

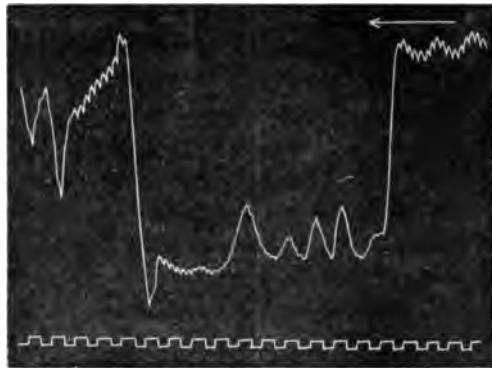


Fig. 6. Plötzlicher temporärer Abfall des Druckes und Verkleinerung der Pulse kurz nach Erreichung des Maximums (Hund, Vagotomie, 0,4 mg Suprarenin injicirt)
Ordinaten um 9 cm verkürzt.

III.

Mit besonderem Interesse habe ich das Verhalten des Druckes in den Lungenarterien während der Suprareninwirkung verfolgt. Die Lungengefässe nehmen bekanntlich gegenüber Giften und Gefässnervencentrum eine Sonderstellung ein; man erhält weder bei Halsmarkreizung noch bei Digitalisverabfolgung eine bemerkenswerthe Steigerung des Druckes in der Lungenarterie; der Contrast im Verhalten des Druckes in den Arterien des grossen und kleinen Kreislaufs ist so stark, dass man immer wieder die Existenz von Lungengefässnerven überhaupt geleugnet hat ¹⁾. Es lag nahe, die ex-

1) Vgl. Knoll, Pflüger's Archiv Bd. LXXIII.

quisit gefässverengernden Eigenschaften des Suprarenins auch für diese Frage mit heranzuziehen.

In etwa 20 Versuchen, in denen ich gleichzeitig den Druck in Carotis und einem Lungenarterienast sich registriren liess, erhielt ich in der Lungenarterie entweder gar keine Steigerung oder, das häufigere Verhalten, eine nur unerhebliche, etwa 6 mm (vgl. Fig. 7), nur selten mehr, als Maximum in einem Versuch 15 mm Hg betragende. Wenn überhaupt der Pulmonalisdruck sich hob, dann erfolgte der Beginn des Anstiegs, die Erreichung des Gipfelpunkts und, allerdings weniger deutlich, auch die Erreichung des Ausgangswerthes in beiden Gefässgebieten gleichzeitig.

Als Beispiel diene der eben erwähnte Versuch, in dem der Pulmonalisdruck die höchste von mir beobachtete Erhebung zeigte; die der Steigerung folgende Druckabnahme war hier in beiden Gefässen aussergewöhnlich stark.

Secunden nach der Injection von $\frac{2}{10}$ mg	Carotis	A. pulmon.
10	124	22
20	150	29
30	185	33
40	205	37
50	210	37
60	207	36
70	198	34
80	184	30
90	160	25
100	138	22
110	110	17
120	80	14
130	68	14

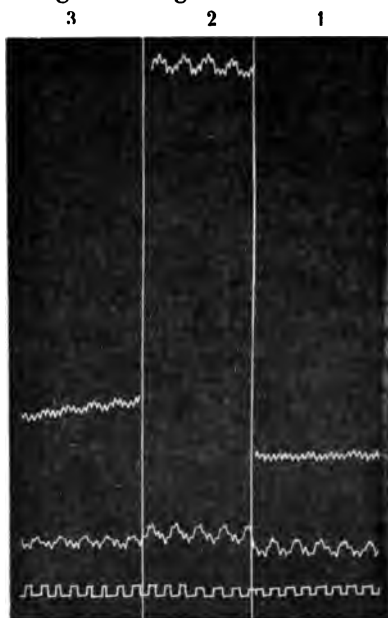


Fig. 7. Anfang, Akme und Ende der Druckschwankung in Carotis (obere Curve) und A. pulmon. (untere Curve). Ordinate nicht verkürzt.

Erst im Lauf meiner Untersuchungen wurde mir die Arbeit Velich's¹⁾ bekannt, der die Frage nach der Drucksteigerung im kleinen Kreislauf im Wesentlichen schon gelöst hatte. Er fand, dass in der Pulmonalarterie eine kleine Drucksteigerung eintritt, dass diese aber durchaus nicht der im grossen Kreislauf sich abspielenden proportional ist, sondern weit hinter ihr zurücksteht, ja dass sie manchmal ausbleibt; directe Inspection der Lungen ergab, dass hier

1) Velich, Wiener med. Wochenschrift. 1899.

die an anderen Organen wahrzunehmende Blässe nicht auftritt, dass sie sich auch nicht durch directes Aufträufeln des Extracts hervorrufen lässt. In einem Versuch studirte Velich auch den Druck im linken Vorhof, er fand, dass auch hier der Druck anwächst, u. z. recht erheblich, von 6 auf 30 mm Hg. Der Autor hält deshalb für möglich, dass die Druckzunahme in der Lungenarterie auch durch Rückstauung vom Vorhof her bedingt sei; den Hauptgrund sieht er aber in dem gesteigerten Zufluss aus den Körpervenen.

Meine Beobachtungen stimmen im Ganzen mit denen Velich's überein, nur habe ich durchweg (Versuche an 6 Hunden) geringeren Druckzuwachs in der Pulmonalarterie gefunden. — Als Ursache dieser Drucksteigerung glaube ich Stauung vom linken Herzen her ausschliessen zu können¹⁾. Denn bei gleichzeitiger Messung in der Lungenvene (es wurde, wie bei der Lungenarterie, in den zum linken Unterlappen eintretenden Hauptast die Canüle herzwärts eingebunden, die Schwankungen des Wassermanometers wurden, um den Versuch nicht zu sehr zu compliciren, einfach abgelesen, während der Druck in Carotis und Pulmonalarterie mittelst Quecksilbermanometer registriert wurde, vgl. Tabelle S. 165) fand sich zwar auch hier, wie oben angeführt, ein Steigen des Wassers im Manometer, aber es stand in keinem Verhältniss zu den Druckschwankungen in der Lungenarterie. So stieg in einem Versuch mit sehr niedrigem arteriellem Druck (ca. 50 mm Hg) der Druck in der Pulmonalvene um 5 cm Wasser = 3,5 mm Hg, in der Lungenarterie überhaupt nicht, in einem andern Ven. pulm. um 3, Art. pulm. um 12 mm, in einem weiteren V. p. 1,5, Art. pulm. um 13 mm Hg, ohne dass die Drucksteigerung in der Carotis in diesen Versuchen erkennbare Unterschiede aufwies. Hier kann der geringe Druckzuwachs in den Lungenvenen nicht Ursache der Steigerung in der Lungenarterie gewesen sein; zu anderem Zweck angestellte Versuche, bei denen ich durch Aufblasen eines Ballons im linken Vorhof die Mitralöffnung theilweise verlegte, ergaben, dass der Druck in der Lungenarterie erst dann merklich steigt, wenn er in der Lungenvene um mehr als 5 cm Wasser gestiegen ist.

Da wir ferner Contraction der Lungengefässe nach dem oben

1) Diese Schlussfolgerung gilt streng genommen nur für die Verhältnisse nach Vagotomie; denn bei erhaltenen Vagis kommen im linken Vorhof mitunter höhere Drucksteigerungen vor, die wohl Rückstauung bis in die Lungenarterie bedingen können; doch scheint der Mitteldruck in der Lungenarterie bei erhaltenen Vagis — soweit man aus den durch Schleuderung stark entstellten Curven des Quecksilbermanometers entnehmen kann — auch nicht oder kaum höher anzuwachsen als nach Vagotomie.

Berichteten ausschliessen können, bleibt als Erklärung für die Drucksteigerung in der Lungenarterie in der That nur die von Velich angegebene, dass bei dem hohen Druck die Arteriolenverengung im grossen Kreislauf übercompensirt wird, und factisch durch die von der Verengung nicht betroffenen Gefässgebiete dem rechten Herzen mehr Blut zugeführt wird, wie dies Slaviansky und v. Basch für allgemeinen Gefässkrampf direct gemessen und Openchowski bei Reizung der N. splanchnici (wobei sicher keine Herznerven mit erregt werden konnten) ebenfalls als einzig mögliche Erklärung der Drucksteigerung in der Art. pulm. angenommen hat. Directe Messung im rechten Vorhof (durch eine von der V. jugul. eingeführte Canüle) ergab mir dieser Hypothese entsprechend eine geringe Drucksteigerung von höchstens 5 cm Wasser, während der Carotidruck von 140 auf 250 stieg; andererseits zeigte mir ein zu diesem Zweck angestellter Versuch, dass nach raschem Zulauflassen von 50 ccm physiologischer Kochsalzlösung in die Vena jugularis der Druck in der Lungenarterie in der That um 4–5 mm Hg, nach Zufluss von 100 ccm sogar um 10 mm Hg steigen kann, allerdings geht diese Erhebung schon nach 20 Sec. wieder zurück.

Es wird bei Suprareninjection ein ähnlicher Zustand erreicht, wie ihn kürzlich Moritz¹⁾ bei Besprechung seiner Modellversuche erörtert hat: Einengung des ganzen Kreislaufgebietes bei gleichbleibender Flüssigkeitsmenge hat für das Herz denselben Effect wie Zunahme der Flüssigkeit bei gleichbleibender Gefässweite, nämlich Drucksteigerung an allen Stellen. Dazu kommt, dass, nach den Messungen von Slaviansky und von Basch die Blutgeschwindigkeit in den grossen Venen, mithin im Kreislauf überhaupt zunimmt, und dass die grössere Geschwindigkeit der relativ grösseren Blutmenge natürlich nur unter Drucksteigerung geleistet werden kann. Die (wenigstens in einem Theil der Fälle) zweifellos bestehende Mehrarbeit des rechten Herzens müssen wir mithin als eine indirect bedingte ansehen, nicht etwa als Zeichen einer directen Einwirkung des Nebennierenextracts auf das rechte Herz.

Dem Nebennierenextract gegenüber zeigen also die Lungengefässe und das rechte Herz eine ähnliche Immunität, wie gegenüber den bekannten Herzmitteln, wie Digitalis, oder der CO₂-Vergiftung, oder der directen Erregung des Gefässnervencentrums²⁾.

1) Moritz, Deutsch. Archiv f. klin. Med. Bd. LXVI.

2) Vgl. Knoll, Wiener Akademieber. 99. III.

IV.

Ausser den Lungenarterien sind nach den Lehren der Physiologie auch die Hirnarterien unabhängig von vasomotorischen Einflüssen, wenigstens lässt sich eine Beeinflussung durch die gebräuchlichen gefässverengernden Maassnahmen nicht nachweisen¹⁾ (nur die Frage, ob sie gefässerweiternde Nerven enthalten, wird noch verschieden beantwortet). Dass sie auch gegen Nebennierenwirkung refractär sind, hat schon Spina²⁾ sehr einfach dargethan durch Bestimmung der aus der Vena facialis auslaufenden Blutmenge; vor der Einspritzung flossen 20—30, nachher 35—50 Tropfen in $\frac{1}{2}$ Min. aus, ein andermal aus dem Sinus faciformis vorher 16, nachher unzählige in 1 Minute. In einigem Widerspruch hierzu steht eine Angabe von Fr. Pick³⁾; er fand nach Injection von Nebennierenextract in der Jugularvene Stromverlangsamung; sie war zwar geringer als in anderen Venen, hat aber die Blutgeschwindigkeit bis nahezu auf die Hälfte des Ausgangswerthes herabgedrückt; vermuthlich ist in seinen Fällen durch den Einfluss der Gesichts- und Hals-, vielleicht auch der Armvenen das abweichende Resultat bedingt.

Spina führt als weiteren Beweis für die Gefässerweiterung im Hirn die Thatsache an, dass freigelegtes und von Dura entblösstes Hirn sich unter dem Einfluss der Injection röthe und vorwölbe, Cyon will diesen Beweis nicht gelten lassen, er findet an der blossgelegten Dura Gefässverengerung und fasst den Hirnprolaps nach Durchtrennung der Dura als Folge von Blutung auf.

Ich habe bei 4 Hunden den Druck im Gebiet der oberen Hohlvene gemessen, im tiefsten Theil der V. jugularis commun., und habe hier deutliche Drucksteigerung gefunden, sie erreichte zwar nur mässige Grade, 4—5 cm Wasser, aber ihr Verlauf war im Ganzen dem des Druckanstiegs in den peripheren Arterien parallel, er erreichte das Maximum zur selben Zeit, hielt sich allerdings in ein paar Beobachtungen auf dieser Höhe etwas länger, als der Arteriendruck, fiel aber als Regel ganz allmählich wieder, um gleichzeitig mit dem arteriellen Druck das Ausgangsniveau zu erreichen. Im Gegensatz hierzu sieht man in der unteren Hohlvene (ich verband das Manometer mit dem centralen Stück der Nierenvene) mit der Wirkung der Nebennieren-

1) Diese physiologischen Versuche haben auf die klinische Betrachtungsweise noch wenig Einfluss gehabt, wie z. B. die Theorien über das Cheyne-Stokes'sche Athemphänomen beweisen.

2) Spina, Wiener klin. Wochenschr. 1897 und Pflüger's Archiv Bd. LXXIV.

3) Fr. Pick, Archiv f. experiment. Pathol. u. Pharmacol. Bd. XLII.

substanz den Druck um 2—4 cm Wasser sinken, um allmählich mit dem Abfallen des Arteriendruckes wieder zum früheren Stand zu steigen.

Als Beispiel seien die Zahlen aus zwei Versuchen am selben Hund angeführt.

Vagi intact		Vagi durchschnitten			
Carotisdruk in mm Hg	V. jugul. in mm Wasser	Carotisdruk in mm Hg	V. jugul. in mm Wasser	Carotisdruk in mm Hg	V. cav. inf. in mm Wasser
140	20	170	20	90	14
150	30	230	20	114	15
160	50	236	30	136	14
180	50	280	35	146	14
204	50	300	35	166	13
200	60	290	32	180	11
184	90	270	30	196	10
180	100	260	30	194	10
164	60	250	29	190	9
150	50	232	28	180	7
160	30	224	30	170	5
150	40	224	30	160	5
		230	29	154	5
		190	27	140	5
		186	28	130	5
		180	28	124	6
		180	26	120	7
		170	24	112	7
		164	24	106	8
		156	25	96	9
		154	25	94	10
		146	25	90	10
		140	25	80	10
				72	11
				70	11

Es muss also im Gebiet der V. cava superior irgendwo stärkerer Zufluss venösen Blutes stattfinden, und da kommt wohl hauptsächlich das Hirngefässsystem in Betracht. Es war a priori wahrscheinlich, dass, wenn die Hirngefässe an der sonst allgemeinen Vasoconstriction nicht theilnehmen, dass dann durch sie viel mehr Blut als in der Norm ins Venensystem abfliesse. Mir schien nun interessant, den Druck des Liquor cerebrospinalis während dieser Periode zu bestimmen. Leider kann ich nicht über sichere Resultate berichten. Ein mit dem Duralsack des Conus medullaris verbundenes Wassermanometer zeigte gar keine Schwankungen. Ich trepanirte nun bei zwei anderen Thieren den Schädel, spaltete die Dura, schraubte eine eingepasste Cantile in das Trepanloch und verband diese mit dem Wassermanometer oder einer Marey'schen Capel oder dem Hürthle'schen Federmanometer; bei Injection der Substanz, die den Arterien- druck um 40 mm Hg hob, stieg der Liquordruck nur um 1—2 cm

Wasser. Bayliss und Hill¹⁾ weisen darauf hin, dass diese Methode fehlerhaft sei, weil das sich vordrängende Hirn die Knochenöffnung verlege; ich kann den Einwand nicht widerlegen und messe deshalb meinen Zahlen keinen entscheidenden Werth bei; immerhin ist zu erwähnen, dass die respiratorischen Schwankungen deutlich erhalten blieben.

Bayliss und Hill geben Steigerung des Hirndrucks nach Injection von Nebennierenextract an, theilen aber nichts über die Grösse dieser Steigerung mit.

Da es noch strittig ist, ob Freilegen und einfaches Beobachten der Hirnoberfläche eine ausreichende Methode sei, um Engerwerden der Hirngefässe festzustellen, verzichtete ich auf ähnliche Experimente. Man kann sich aber leicht überzeugen, dass die Gefässe des Augenhintergrunds während der Nebennierenwirkung sich erweitern, und zwar sowohl Arterien wie Venen, und dass die vorher weisse Papille rosa wird. Hier ist also die Gefässerweiterung zweifellos; sie wird im Zusammenhang mit den angeführten Beobachtungen auch für die eigentlichen Hirngefässe (die Retinalgefässe zeigen ja auch unter anderen Umständen, bei Erstickung, reflectorischer Reizung des verlängerten Marks, dasselbe Verhalten wie die Hirngefässe, d. h. sie erweitern sich, während die Körpergefässe sich verengern) als erwiesen anzusehen sein.

V.

Es bestätigt sich somit auch für die Wirkung der charakteristischen Nebennierensubstanz die merkwürdige, freilich teleologisch einleuchtende Sonderstellung des Gefässsystems der Lungen und des Gehirns.

In dieser Hinsicht besteht also ein gewisser Parallelismus zwischen der Wirkung von Halsmarkreizung (durch directe Erregung oder durch Erstickung) und von Suprarenin. Es lag nahe, noch weitere Analogien zu suchen.

Halsmarkreizung bringt nach Ludwig und Thiry²⁾ vorzugsweise die Gefässe der Abdominalorgane zur Contraction, in geringerem Maass die der Haut, wenig oder gar nicht die der Muskeln; die letzteren Gebiete lassen eine Verengung nur in den feinsten Zweigen, die ersteren auch an den grösseren Stämmen erkennen.

Nach Suprareninjection werden die Hautgefässe, wie schon Velich³⁾ angiebt, von der Verengung mit betroffen. Aber der Grad

1) Bayliss und Hill, Journ. of Physiol. Vol. XVIII.

2) Ludwig und Thiry, Wiener Akademieber., 49. II.

3) Velich, Wiener med. Blätter 1896.

der Contraction ist wesentlich geringer als an den Eingeweiden; kleine Risswunden der Haut bluten während der Suprareninwirkung stärker. Dasselbe sieht man an Muskelwunden, und beim Betrachten blossgelegter Muskelgefässe mittelst der Lupe konnte ich eine Veränderung der Lichtung weder an den kleinen Arterien noch an den kleinen Venen wahrnehmen; danach scheint eine mässige Verengung der kleinsten Arterien zu bestehen, sonst würde man voraussichtlich bei dem vermehrten Arteriendruck die Venen stärker anschwellen sehen. Es ergibt sich somit in der That ähnliche Betheiligung verschiedener Gefässprovinzen wie bei der Halsmarkreizung.

Von Cybulski¹⁾, Durduffi²⁾ und Mankowski³⁾ wurde die Vermuthung ausgesprochen, dass die Drucksteigerung bei Erstickung nicht durch Kohlensäureanhäufung im Blut, sondern dadurch bedingt sei, dass aus den Nebennieren das wirksame Secret in vermehrter Menge in den Kreislauf gelange; nach Nebennierenexstirpation soll die Drucksteigerung ausbleiben. Gegen die Richtigkeit dieser letzten Angabe wurden kürzlich von Lewandowski⁴⁾ begründete Zweifel geäussert. Mir scheint gegen die Annahme jener Forscher auch zu sprechen, dass die Steigerung des Blutdrucks bei Erstickung durch Reizung des vasomotorischen Centrums im verlängerten Mark, bei Nebennierenwirkung durch directe Reizung der peripherischen Apparate verursacht wird.

Immerhin ist die Uebereinstimmung beider Einflüsse hinsichtlich der Betheiligung der verschiedenen Gefässprovinzen bemerkenswerth.

Trotz der gewaltigen Aenderungen im Circulationsapparat wird ein- oder mehrmalige Injection der wirksamen Dose (2_{10} mg) von Hunden gewöhnlich gut überstanden; wenigstens zeigten Hunde, denen an 4 aufeinanderfolgenden Tagen je 0,2 injicirt wurde, sobald sie aus der Narkose erwacht waren, sowie im Verlauf der folgenden Tage keinerlei Besonderheiten. Das auf die Drucksteigerung fast regelmässig folgende Absinken des Druckes um 10—30 mm Hg unter den Ausgangswerth scheint ohne wesentliche Bedeutung; es gleicht sich in 5—10 Minuten wieder aus. Dagegen scheint das Herz während der Maximalwirkung nahe an der Grenze der Leistungsfähigkeit; darauf weist schon das bei mittleren, mehr noch bei hohen Dosen vorkommende Aussetzen des Herzschlags (auch nach Vagus-

1) s. Szymonovicz, Pflüger's Archiv Bd. LXIV.

2) Durduffi, Archiv f. experiment. Pathol. u. Pharmacol. Bd. XLIII.

3) Mankowski, Archiv f. experiment. Pathol. u. Pharmacol. Bd. XLIII.

4) Lewandowski, Zeitschr. f. klin. Med. Bd. XXXVII. 1899.

durchschneidung) und vorübergehende plötzliche Senkungen des Druckes (vgl. Curve 6); besonders gefährlich wird dies bei geschwächtem Herzen, hier können auf der Höhe der Drucksteigerung ganz plötzlich die Pulse sehr frequent und dabei ganz klein werden und kurze Zeit danach, ohne vorhergehende Drucksenkung das Herz dauernd stillstehen; ich sah dies 2 Mal bei Thieren, an denen vorher länger dauernde und mit grösserem Blutverlust verbundene Pulsregistrirversuche mit Blosslegen mehrerer Arterien durchgeführt war, und denen zuletzt, um den tief (auf ca. 30 mm) gesunkenen Blutdruck zu heben, Suprarenin injicirt wurde.

Die Möglichkeit solcher Giftwirkung im Verein mit der grossen Flüchtigkeit der Drucksteigerung haben einstweilen noch verhindert, das Suprarenin in Form von intravenöser Injection zu therapeutischer Anwendung am Menschen zu verwerthen. v. Fürth hat zwar in seiner letzten Abhandlung gezeigt, dass der Eisenverbindung des Suprarenins eine wesentlich länger dauernde Wirkung auf den Blutdruck neben geringerer Giftigkeit zukommt. Immerhin dürfte das Mittel erst, wenn weitere chemische Bearbeitung und ausreichende Thierversuche die nöthige Garantie geben würden, in die menschliche Therapie Eingang finden.

X.

Aus der medicinischen Klinik zu Strassburg i. E.

Ein Beitrag zur Kenntniss der pseudo-chylösen Ergüsse.

Von

Dr. Alfred Gross.

Die häufigste Ursache für die milchige Beschaffenheit der Ergüsse in serösen Höhlen ist ihr Gehalt an Fett. „Je nachdem dieses durch Beimengung von Chylus oder durch Beimischung zerfallender Zellen in Flüssigkeiten gelangt“, unterschied Quincke¹⁾ einen Hydrops chylosus und einen Hydrops adiposus, welch letzterer auch als chyliform oder chyloid bezeichnet wird. Allerdings kann dieselbe anatomische Erkrankung zu Mischformen führen, wie sie Leydhecker²⁾, Bargebuhr³⁾, Rotmann⁴⁾ und Senator⁵⁾ beschrieben haben. Die milchweisse Farbe des Ergusses beweist jedoch an sich noch nicht mit Sicherheit einen erhöhten Fettgehalt. Denn es giebt auch, wie zuerst wieder Quincke⁶⁾, später Achard⁷⁾, Sainton⁸⁾, Apert⁹⁾ zeigten, ascitische Flüssigkeiten, die durch

1) H. Quincke, Ueber fetthaltige Transsudate, Hydrops chylosus und Hydrops adiposus. Deutsch. Archiv f. klin. Med. Bd. XVI. S. 121.

2) O. Leydhecker, Ueber einen Fall von Carcinom des Ductus thoracicus mit chyl. Ascites. Virch. Archiv Bd. CXXXIV. S. 143.

3) A. Bargebuhr, Chylöse und chyliforme Ergüsse in Pleura- und Pericardialraum. Deutsch. Arch. f. klin. Med. Bd. LIV. 1895. S. 410.

4) Rotmann, Ueber fetthaltige Ergüsse in den grossen, serösen Höhlen. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. XXXI. S. 416.

5) Senator, Ascites chylosus und Chylothorax duplex, Carcinom des Ductus thoracicus. Centralblatt f. innere Med. 1896. S. 1056. (Charité-Annalen Bd. XX.)

6) H. Quincke, Ueber Ascites. Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. XXX. S. 569.

7) Achard, Sur le sérum latescent et l'ascite laiteuse non chyleuse, Bulletins et mémoires de la société médicale des Hôp. de Paris T. XIII. 1896. p. 773.

8) Sainton, Un cas d'ascite latescente non chyleuse. Gaz. hebd. de méd. et de chirurg. T. II. 1897. N. S. p. 61.

9) Apert, Un nouveau cas d'ascite laiteuse non chyleuse. Bull. de la société anatom. de Paris. 1897. T. XI. p. 167.

einen nicht näher bekannten Eiweisskörper getrübt sind, dessen Ausscheidungen bald mikroskopisch nicht nachweisbar waren (6, 9), bald feinste Granulationen (7, 8) in der Flüssigkeit bildeten.

Nur in einzelnen Fällen gelang es, der Natur dieser Eiweisskörper etwas näher zu kommen; so konnte Hammarsten¹⁾ in einigen solcher Exsudate Mucoidsubstanzen, Lion²⁾ einen dem Casein verwandten Eiweisskörper isoliren, auf die bei dem Mangel an Fett die Trübung zurückgeführt werden musste. In einem von Poljakoff³⁾ untersuchten Exsudate verschwand die Trübung beim Erhitzen mit Acidum aceticum glaciale, während Schütteln mit Aether wirkungslos blieb.

Am 12. Januar 1900 kam nun der folgende Fall in der Strassburger medicinischen Universitätsklinik zur Beobachtung:

Es handelt sich um einen 40 jährigen Fabrikarbeiter; er stammt angeblich aus gesunder Familie und war auch selbst nie krank bis Ostern 1899. Da stellten sich bei ihm Magenbeschwerden ein, nagende Schmerzen im epigastrischen Winkel, ein Gefühl von Vollsein 1—2 Stunden nach der Nahrungseinnahme. Dazu häufig saures Aufstossen, niemals aber Erbrechen oder Hämatemesis. Stuhlgang regelmässig, nie auffallend schwarz. Der Kranke war nie ikterisch, nie fieberhaft; seit Beginn der Krankheit hat er 10 Pfund abgenommen; dabei ist der Appetit gut, ja öfters sogar Heiss hunger vorhanden. Potus, Lues negirt.

Der Patient ist etwas heruntergekommen. Reflexe sind normal; Oedeme fehlen. Zwischen den beiden Köpfen des linken Sternocleidomastoideus fühlt man eine supraclaviculare Lymphdrüse. Die Thoraxorgane bieten keine Besonderheiten dar. Die Venae epigastricae inferiores sind erweitert. Im Angulus epigastricus fühlt man einen höckerigen, harten, bei Druck leicht pulsirenden Tumor, der sich längs des Rippen- saumes noch etwa 3 Finger breit nach rechts erstreckt, nicht ganz bis in die Mamillarlinie reicht. Er ist gut abgrenzbar, etwas respiratorisch verschieblich und auf Berührung wenig empfindlich. Der Percussionschall über ihm ist leicht gedämpft; percutorisch lässt sich ein Zusammenhang mit der Leber nicht nachweisen. Die Leber ist durch Tympanites hochgedrängt; die Milz nicht vergrössert. In der Magengegend kann man weder Plätschern noch peristaltische Bewegungen hervorrufen. Bei der Magenaufblähung rückt der Tumor ein wenig nach rechts und oben, wird dabei undeutlicher und ist in seinen seitlichen Partien überhaupt nicht mehr fühlbar; die untere Magengrenze steht 2 Finger breit unterhalb des Nabels; bei der Darmeingiessung verändert die Geschwulst ihre Lage nicht, wird aber ebenfalls undeutlicher. Vom Rectum aus ist ausser der

1) Hammarsten, Ueber das Vorkommen von Mucoidsubstanzen in Ascitesflüssigkeiten. Zeitschrift f. physiol. Chemie Bd. XV. 1891. p. 202.

2) Lion, Note sur un cas d'ascite laiteuse non chyleuse. Arch. de méd. experiment. et d'Anat. patholog. T. XV. 1893. p. 826.

3) Poljakoff, Ueber einen Fall von milchweissem Ascites bei syphilitischer Lebercirrhose. Berl. klin. Wochenschr. Bd. XXXVII. Nr 1. 1900. S. 9.

normalen Prostata keine Vorwölbung zu fühlen, insbesondere der Douglas frei. Die chemische Untersuchung des $\frac{3}{4}$ Stunden nach einem Ewaldschen Probefrühstück ausgeheberten Mageninhaltes ergibt eine Gesamtsäureacidität von 30. Salzsäure ist weder durch Congopapier noch durch Phloroglucin-Vanillin nachweisbar. Milchsäurereaction gelingt nur nach der Strauss'schen Modification der Uffelmann'schen Probe. Labzymogen, Labferment, Pepsinogen, Pepsin sind vorhanden. Mikroskopisch findet man zahlreiche Fettkügelchen, Stärkekörner, sehr reichliche Sarcine und spärliche lange Bacillen. Bei der Ausheberung bei nüchternem Magen nach gründlicher Auswaschung am Abend vorher erhält man nur eine geringe Menge einer schleimigen, ganz schwachsauren Flüssigkeit ohne Congopapierreaction.

Unter dem Gebrauche von Carbolpillen und täglichen Magenauswaschungen erholt sich Patient zuerst schnell; die Sarcinen verschwinden vorübergehend aus dem Mageninhalte. Aber die Besserung dauert nicht lange. Da stellten sich die alten Beschwerden wieder ein; die supraclavicularen Lymphdrüsen werden reichlicher; das Ligamentum teres und der Nabel fühlen sich leicht infiltrirt an, und in der Bauchhöhle sammelt sich ein Ascites. Letzterer macht dem Kranken besonderes Unbehagen; er fühlt sich durch denselben so beengt, dass man sich zur Punktion entschliesst, bei der 1350 ccm Flüssigkeit entleert werden. Kurz vor seiner Entlassung, die auf seinen dringenden Wunsch 4 Tage nach der ersten Punktion erfolgt, werden nochmals 4000 ccm aus der Bauchhöhle abgelassen.

Die so gewonnene Flüssigkeit ist undurchsichtig, verdünnter Milch ähnlich, aber mit einem deutlich grünlichen Tone, ohne Geruch. Das specifische Gewicht ¹⁾ der ersten Punktionsflüssigkeit beträgt 1016, das der zweiten 1017 (bei 14°). Beide sehen vollkommen gleich aus, reagiren neutral. Sie zeigten sehr wenig Neigung zur Fäulniss, eine Eigenschaft, auf die Quincke für den adipösen, die französischen Autoren für ihren „Ascite laiteuse“ schon hinwiesen. In einer mit CHCl_3 versetzten Probe konnten tryptisches und diastatisches Ferment nachgewiesen werden. Beschickte Agarröhrchen blieben steril. Wenn man Bakterienwirkung auch nicht leicht mit Sicherheit wird ausschliessen können, so erklärt sich die Anwesenheit des eiweissverdauenden Fermentes sowohl ebenso gut aus dem Leukocytengehalt ²⁾ der Flüssigkeit wie durch die Annahme einer carcinomatösen Neubildung. ³⁾ Peptone konnten nicht nachgewiesen werden,

1) Erst nach mehrtägigem Stehen abgelesen (über die Veränderung desselben ddch. cf. F. A. Hoffmann, Ueber den Eiweissgehalt der Ascitesflüssigkeit. Virch. Archiv Bd. LXXVIII. S. 250.

2) C. Adrian, Zur Kenntniss des venerischen Bubo und des Buboneneiters. Archiv f. Dermatologie und Syphilis Bd. XLIX. Heft 1. 1899.

3) E. Petry, Ein Beitrag zur Chemie maligner Geschwülste. Zeitschr. für physiol. Chemie Bd. XXVII. S. 398.

vielleicht weil sie sofort nach ihrer Bildung resorbirt wurden. Auch nach mehrwöchentlichem Stehen wurden keine Gerinnungsvorgänge in dem Exsudate beobachtet.

Mikroskopisch findet man weisse und rothe Blutkörperchen, ziemlich viel grosse Endothelzellen. Bei Anwendung des gewärmten Objecttisches sieht man zahlreiche in Bewegung begriffene Zellen mit Fortsätzen, keine Parasiten. Durch die Ehrlich'sche Triacidfärbung des Trockenpräparates erkennt man, dass es eosinophile und neutrophile polynucleäre und kleine mononucleäre ungranulirte Zellen sind, die im frischen Präparat als weisse Blutkörperchen gedeutet wurden. Sonstige geformte Elemente, besonders Fettkügelchen, sind nicht vorhanden.

Deshalb war es auch klar, dass man durch Schütteln mit Aether die leicht alkalisch gemachte Lösung nicht klar bekam. Von den vorhandenen Formbestandtheilen konnte die Trübung auch nicht herführen. Denn sie setzten sich beim Centrifugiren leicht ab, die Flüssigkeit blieb unverändert. Auch Glykogen, das solche opalescirende Trübungen zu veranlassen vermag, konnte in dem Exsudate nicht nachgewiesen werden. Das Filtrat gab nach Ausfällung der Eiweisskörper durch Jodquecksilberkali keine Fällung mit Alkohol, beim Kochen mit verdünnter Mineralsäure keine Trommer'sche Probe. Mit der nativen Flüssigkeit erhielt man einen sehr starken Ausfall der Molisch'schen Reaction aber keine Reduction.

Da nun noch ein unlöslicher Eiweisskörper, etwa ein Nucleoproteid, als trübendes Medium zunächst hätte in Betracht kommen können, so suchte ich dieses durch einen künstlichen Verdauungsversuch zu isoliren. Zu diesem Zwecke wurde eine Probe der Flüssigkeit mit einer Messerspitze Pepsin und der nöthigen Salzsäuremenge versetzt und im Bratofen bei 37° gehalten. Nach 8 Tagen hatte sich die Flüssigkeit aufgehellt, und ein Körper in Form einer wolkenigen Trübung ausgeschieden. Dieser wurde abfiltrirt und einer weiteren Untersuchung unterworfen. Er ist zum grössten Theile löslich in kaltem Alkohol, in Chloroform und besonders leicht in einer Mischung von Alkohol und Aether; in Aether allein nur in der Wärme. Bei Wasserzusatz fällt er aus der alkoholischen Lösung rasch aus. Der Rückstand der Alkoholätherlösung ist N- und P-haltig. Die ätherische Lösung reagirt sauer gegen Phenolphthalein und giebt wenig an NaOH ab. Die klare Lösung in NaOH trübt sich bei Zusatz von Säure und giebt die Trübung wieder an Aether ab. Spuren von Fettsäuren konnten also nachgewiesen werden. Eiweissreactionen fehlten völlig. Der in Alkohol und Aether unlösliche Rückstand ver-

brennt mit Flamme und Geruch nach Fett und Horn; er ist nicht N-haltig; er giebt die Xanthoproteinreaction; Millon'sche Reaction war mit der grau gefärbten Substanz nicht zu erzielen, ebenso wenig die Biuretprobe.

Abspaltung eines Nucleïns gelang demnach nicht. Der in Alkoholäther lösliche Theil zeigt vielmehr ganz die Eigenschaften eines Lecithins. Jecorin, das sich im übrigen ähnlich verhält, ist viel leichter löslich in Aether und reducirt auch nach Kochen mit Mineralsäuren. Bei dem in Alkoholäther unlöslichen Reste dürfte es sich um eine Proteinsubstanz handeln, die nur ihrer geringen Menge wegen keine charakteristischen Reactionen gab.

Cholestearin konnte im Exsudate nicht nachgewiesen werden. Zur Untersuchung auf Cholestearinester wurde mit alkoholischer KOH verseift, der Alkohol verjagt und die verdünnte Lösung mit Aether extrahirt. Auch im Aetherrückstand fanden sich keine Cholestearinkrystalle.

Eine quantitative Bestimmung der Ascitesbestandtheile führte zu folgenden Resultaten:

Trockensubstanz:	32,9 ⁰ / ₀₀
Eiweiss (aschefrei):	19,8 ⁰ / ₀₀
Asche in H ₂ O löslich:	8,6 ⁰ / ₀₀
Asche in H ₂ O unlöslich:	0,6 ⁰ / ₀₀
Aetherextract (Soxhlet):	1,12 ⁰ / ₀₀

Lecithin (berechnet aus dem P-Gehalt¹⁾ im Alkoholextract der Trockensubstanz²⁾: 0,26⁰/₀₀.

Der Fettgehalt (0,86⁰/₀₀) ist demnach zu gering, um die Trübung zu erklären; denn nach Letulle³⁾ ist ein Fettgehalt von 1,5⁰/₀₀ unbedingt zur Entstehung einer trübenden Fettemulsion nöthig.

Von trübenden Substanzen kommt daher allein der gefundene P-haltige lecithinartige Körper in Betracht. Es ist bekannt, dass Lecithin durch Quellen in wässriger Lösung starke Opalescenzen erzeugt und die Lösungsverhältnisse anderer Stoffe verändert.

Die Bedeutung des Lecithins für die Entstehung von pseudo-chylösen Ascitesformen haben in allerjüngster Zeit zwei italienische

1) Trockensubstanz von 100 ccm Fl. lieferten 0,0036 g Mg₂P₂O₇ = 0,026 g Lecithin.

2) Minimalwerth, da bei dieser Behandlung sich leicht Spuren der Extraction entziehen konnten, und es nicht möglich war, den Versuch in anderer Form zu wiederholen.

3) Letulle, cit. nach F. Micheli und G. Mattiolo, Contributo alla conoscenza delle asciti pseudochilose, Rivista critica di Clinica Medica. 1900. Nr. 4.

Autoren, F. Micheli und G. Mattiolo (l. c.) betont, und ihre Untersuchungen kann ich nur bestätigen. Offenbar hatten sie es mit demselben Körper zu thun wie ich; aber auch sie haben genaue Analysen nicht beibringen können.

Die Quantität des Lecithins reicht auch in meinem Falle völlig aus, um die Trübung zu erklären. Denn dazu genügen schon, wie aus der italienischen Arbeit hervorgeht, 0,159 g pro Liter.

Dass das Lecithin, d. h. der lecithinartige Körper auch wirklich die Opalescenz verursachte, erhellt aus folgenden 3 Versuchen, von denen der erste schon aus den italienischen Untersuchungen bekannt ist.

1. Durch Kochen mit Alkohol wird die Ascitesflüssigkeit nach Abfiltrirung des Eiweissniederschlages völlig klar; verjagt man den Alkohol, so entsteht wieder dieselbe grünliche Opalescenz.

2. Bei der Verdauung fällt der lecithinartige Körper aus und die Trübung verschwindet.

3. Wird so die trübende Substanz durch einen chemischen Process abgeschieden, so kann man sie auch einfach mechanisch zur Abscheidung bringen. Macht man nämlich das Exsudat „stark“ alkalisch und schüttelt dann mit Aether, so hellt sich nach und nach die Flüssigkeit ganz auf; ein N- und P-haltiger Körper fällt aus, der sich in seinen Lösungsbedingungen genau so verhält wie der Verdauungsrückstand.

Nach diesen Auseinandersetzungen ist wohl nicht zu bezweifeln, dass der untersuchte Körper, der entweder Lecithin selbst ist oder eine ihm nahestehende Substanz, die Trübung von Ascitesflüssigkeiten unter Umständen zu machen imstande ist; er bewirkt sie vielleicht häufiger als man bis jetzt weiss. Möglicherweise gehören z. B. in diese Gruppe die Fälle von F. A. Hoffmann (l. c.), in denen ein chylöses Aussehen herbeigeführt wurde „durch eine bestimmte Form, in der das Eiweiss gelöst ist“. Es wäre interessant, etwas über die Pathogenese dieser Ascitestrübungen zu erfahren. In meinem Falle fehlt die Section; der Patient starb zu Hause am 16. Februar 1900. Die klinische Diagnose lautete Magenkrebs, vielleicht mit Beteiligung der Leber, worauf die respiratorische Verschieblichkeit des Tumors und seine Ausdehnung ins rechte Hypochondrium hindeuteten. Ob der Erguss aber durch miliare Carcinose des Peritoneums, wofür die bestehende Periomphalitis (Neoplasma) sprechen dürfte, bedingt war, bleibt unsicher. In den 3 Autopsien der italienischen Autoren handelte es sich einmal um ein normales Peritoneum, einmal um miliare

Carcinose, beim dritten Falle um chronische Peritonitis. In allen 3 Fällen war die Leber erkrankt: Stauungsleber, metastatisches Carcinom, Cirrhosis hepatis.

Jedenfalls dürfte das Lecithin ein Product des Zellzerfalles sein, nach der Verschiedenheit der Krankheitsbilder in den verschiedenen hierher gehörigen Fällen sind wir aber nicht berechtigt, eine Zellform, z. B. Carcinomelemente, für seine Entstehung verantwortlich zu machen; vielleicht geben die stets vorhandenen Leukocyten allein das Material ab.

Herrn Professor Hofmeister habe ich für die vielseitige Unterstützung bei der chemischen Untersuchung des Exsudates meinen verbindlichsten Dank auszusprechen.

XI.

Aus dem pharmakologischen Institute der Universität Breslau.

Entstehung und Wesen der „Vogelgicht“ und ihre Beziehungen zur Arthritis urica des Menschen.

Von

Privatdocent Dr. H. Kionka.

(Hierzu 1 Curve im Text [Tabelle I] und Tafel I.)

Die Vogelgicht gehört im allgemeinen zu den selteneren Krankheiten des Geflügels. Doch ist sie den Vogelzüchtern wohl bekannt und wird von ihnen gefürchtet. Es finden sich auch in der Litteratur eine grössere Anzahl gut beobachteter Fälle beschrieben. Am häufigsten wird sie beim Haushuhn beobachtet. Weiter ist sie gesehen worden beim Truthuhn, bei Papageien (*Psittacos grandis*), Straussen und besonders auch bei Raubvögeln, namentlich Geiern, die in Gefangenschaft gehalten werden.

I. Künstliche Erzeugung von Vogelgicht.

Bisherige Versuche.

Das charakteristischste Symptom dieser idiopathischen Vogelgicht sind die Uratablagerungen, die sich an verschiedenen Stellen des erkrankten Organismus bilden. Schon früh versuchte man die Ansammlung solcher Uratconcremente im Thierkörper künstlich hervorzurufen in der Absicht, auf diese Weise die Bildungsstätten der Harnsäure im Organismus kennen zu lernen. Bereits 1766 unternahm (allerdings zu einem anderen Zwecke) Galvani¹⁾*) beim Huhn beide Harnleiter. Gleichsinnige Versuche stellten in den letzten Jahrzehnten Zaleski²⁾, Chrzonszczewsky³⁾, Pawlinoff⁴⁾, v. Schröder⁵⁾ und Colasanti⁶⁾, theils an Hühnern und Tauben, theils an Schlangen an. Stets war die Operation der Ureterenunter-

*) Die kleinen Ziffern im Text beziehen sich auf das am Schlusse der Arbeit befindliche Litteraturverzeichnis.

bindung von der Bildung grösserer oder kleinerer Ablagerungen von harnsauren Salzen gefolgt. Je länger das Thier die Operation überlebte, desto grösser war die sich entwickelnde Uratretention. Die meisten Ablagerungen von Harnsäure fanden sich naturgemäss in den Nieren, dann aber auch in den anderen parenchymatösen Organen: Leber und Milz, in der Lunge, im Herzmuskel, auf den serösen Häuten und an den Gelenken. Auch ganz anders geartete operative Eingriffe können bei Vögeln eine ähnliche Uratretention bewirken. So fand v. Kóssa⁷⁾ bei einer Henne, welcher er nach vorausgegangener Unterbindung sämtlicher Aeste der Arteria pancreatoduodenalis das Pankreas exstirpiert hatte, nach dem am nächsten Tage erfolgten Tode in den Harnkanälchen einen sehr ausgedehnten Uratinfarkt.

Auf einem anderen Wege ging Ebstein⁸⁾ vor. In der Absicht, durch chemische Schädigung der Nierensubstanz die Ausscheidung der Harnsäure durch das krank gemachte Parenchym zu erschweren oder ganz aufzuheben und auf diese Weise Uratanhäufungen in den verschiedenen Organen zu bewirken, injicirte er Hähnen subcutan chromsaure Salze. Er benützte das neutrale chromsaure Kali, das er in Einzeldosen von 0,02 g gab. Bei dieser Dosirung gelang es, die Thiere bisweilen wochenlang am Leben zu erhalten. Stets und zwar, je später der Tod eintrat, um so typischer zeigten sich die charakteristischen Organveränderungen. Diese waren im allgemeinen die gleichen, wie nach der Ureterenunterbindung, nur traten sie hier oft noch bedeutender in Erscheinung. Insbesondere sah Ebstein die Uratanhäufungen in den Gelenken, auch in den kleinen, sowie in den Sehnenscheiden nach Chromsäureeininverleibung in überraschend grosser Masse auftreten. Ebstein giebt auch eine sehr ausführliche Beschreibung und vorzügliche Abbildungen der mikroskopischen Befunde an den verschiedenen erkrankten Organen. Ausser den Uratanhäufungen in den Harnkanälchen finden sich Ablagerungen harnsaurer Salze im Parenchym der Nieren, der Leber, im Herzmuskel, auf den serösen Häuten. Die Stellen dieser Uratdeposita sind gewöhnlich der Sitz nekrotisirender Processe; in ihrer Umgebung sieht man oft eine recht intensive reactive Entzündung in Form kleinzelliger Infiltration.

Neuerdings ist es v. Kóssa⁷⁾ gelungen, in gleicher Weise wie mit Chromsäure so auch mit Oxalsäure, Carbol, Aceton, Aloin, Sublimat und sogar mit Zuckerarten⁹⁾ (Rohrzucker) bei Hühnern und Tauben eine Uratretention hervorzurufen. Er injicirte die in Wasser gelösten Substanzen den Thieren in die Muskeln, da nach subcutaner

Einverleibung sehr leicht bei den Vögeln Hautnekrosen entstehen und die Darreichung per os wegen der Gefahr peptischer Veränderung der Substanzen ausgeschlossen war. Nach dem Tode solcher langsam vergifteten Thiere zeigten die blassgeblüch-grauen Nieren zahlreiche nadelstichartige weisse Flecke, die im Durchschnitt weissen, radiär verlaufenden Streifen entsprachen. Weisse Flecke waren auch an der Oberfläche der Eingeweide, am parietalen und visceralen Blatt ihres serösen Ueberzuges zu bemerken. Auch am Zungenrücken und in den Gelenken, insbesondere an der Synovialmembran des Kniegelenkes waren gleiche weisse Niederschläge. Alle diese erwiesen sich unter dem Mikroskop als aus Krystallen zusammengesetzt, die sich chemisch leicht als Urate identificiren liessen. Das mikroskopische Bild der Niere zeigte neben einer parenchymatösen Nephritis eine weit ausgedehnte Anfüllung der Lumina der Harnkanälchen mit Uratkrystallen.

Der klinische Verlauf der Vergiftung war bei den Chromsäurehühnern von Ebstein⁵⁾ und bei den Versuchsthieren v. Kössa's^{7) 9)} ungefähr der gleiche. Die Fresslust verlor sich, die Thiere magerten schnell ab, und es entwickelte sich ein comatöser Zustand, in dem der Tod erfolgte. v. Kössa legt noch besonderes Gewicht auf das Verhalten der Kämme seiner Hähne. Stets bildete sich eine intensive cyanotische Verfärbung des Kammes aus, so dass er fast schwarz erschien; er fühlte sich kalt an und hing „gleichsam gelähmt“ schlaff seitwärts am Kopfe des Thieres herunter. Im Gegensatz hierzu waren die Kehllappen niemals cyanotisch, sondern sahen blassgelb, anämisch aus.

Einige neuere Arbeiten von Likhatscheff²⁴⁾ und von Schreiber und Zaudy^{25)*)} berichten ebenfalls über Uratretentionen bei Hühnern, die, wie seiner Zeit schon von Ebstein⁵⁾ und den früheren Autoren, auf dem Wege der Ureterenunterbindung erzeugt wurden.

II. Eigene Versuche mit Fleischfütterung.

1. Versuchsanordnung.

Wie wir gesehen, sind also chemisch ganz verschieden geartete Substanzen imstande, im Vogelorganismus das klinische und pathologisch-anatomische Bild der Gicht hervorzurufen. Da, wie oben

*) Die äusserst dankenswerthe Veröffentlichung von Schreiber und Zaudy erschien leider erst in dem Augenblick, in dem die vorliegende Arbeit gerade zum Druck abgehen sollte. Es konnte daher hier und im folgenden auf die in dieser Arbeit festgestellten sehr interessanten Thatsachen immer nur ganz kurz in eingeschobenen Bemerkungen oder in Fussnoten verwiesen werden.

beschrieben, die Vogelgicht auch idiopathisch, d. h. ohne eine bisher bekannte Ursache entstehen kann, so schien es mir der Mühe werth, den Versuch zu machen, bei Hühnern durch blosse Beeinflussung der Lebens- oder Ernährungsweise das gleiche Krankheitsbild zu erzeugen. Wie oben schon erwähnt, wird die idiopathische Gicht, abgesehen von den Hühnern, verhältnissmässig häufig bei Straussen und namentlich bei Raubvögeln beobachtet. Diese Krankheit scheint also besonders leicht bei den fleischfressenden Vögeln zu entstehen. Es schien mir die Feststellung dieser Thatsache wichtig mit Rücksicht auf die alte Beobachtung, dass auch beim Menschen ein übermässiger Fleischgenuss zu Gicht führen kann. Anfragen, welche ich an Geflügelzüchter über das Auftreten von Hühnergicht richtete, ergaben, dass anscheinend auch nur bei solchen Hühnern idiopathische Gicht entsteht, welche mit Hausabfällen oder anderem fleischhaltigen Futter genährt werden; Hühner, die nur Körnerfutter erhalten, bleiben frei von dieser Krankheit.

Ich versuchte daher zunächst einmal den Einfluss, den reine Fleischfütterung auf Hühner ausübt, festzustellen.

Zu diesem Zwecke brachte ich eine Anzahl grosser ausgewachsener Hühner in geräumige Käfige, welche mit Eisen- und Drahtgittern verschlossen waren. Der Boden der Käfige war gediebt oder cementirt, und die gemauerten Wände hatte ich mit Holz verkleiden lassen, um auf alle Fälle zu verhindern, dass die Hühner durch Hacken am Mauerputz oder Scharren und Picken im Sande noch andere Substanzen (besonders Kalk) zu sich nahmen, als ihnen zur Nahrung vorgesetzt wurden. Ausserdem wären Steine, welche die Hühner bekanntlich gern verschlucken und die später mit den Fäces ausgeschieden werden, ausserordentlich störend für die vorzunehmenden Stoffwechselbestimmungen gewesen. Der so hergerichtete Hühnerkäfig bestand aus zwei Theilen, einem (2 m hohen) geschlossenen (eventuell heizbaren) Raume und einem äusseren sehr grossen Flugkäfig, welche bei warmer Witterung in offener Verbindung mit einander standen. Die Hühner hatten also in ihrer Gefangenschaft eine ausserordentlich grosse Bewegungsfreiheit.

Bekanntlich nimmt man an, dass ungenügende Körperbewegung mit zu den Momenten gehöre, welche bei Menschen zur Entstehung von Gicht führen, und eine Bestätigung dieser Annahme scheint in dem Umstande zu liegen, dass in den zoologischen Gärten gerade die Raubvögel, die ja ganz besonders in ihrer gewohnten Bewegung in der Gefangenschaft behindert sind, an Gicht erkranken. Es wäre daher die Beschränkung der Bewegung für sich allein in ihrer

Wirkung zu studiren. Für Versuchsthiere scheint auch Ebstein⁹⁾ einen solchen Zusammenhang zwischen mangelnder Bewegung und Gicht anzunehmen. Doch sah ich aus äusseren Gründen von einer Versuchsanordnung, bei welcher ich den Hühnern bei (normalem) Körnerfutter nur die freie Bewegung nahm, ab. Jedoch hielt ich vier von meinen mit Fleisch gefütterten Hühnern etwa 8 Wochen lang in den engen Holzkästen eingesperrt, wie ich sie zu den Stoffwechselversuchen benützte. Indessen konnte ich nicht beobachten, dass die enge Gefangenschaft, in der sich die Hühner nicht vom Flecke bewegen konnten, während dieser — allerdings immer noch verhältnissmässig kurzen — Beobachtungszeit irgend einen schädlichen Einfluss ausübte.

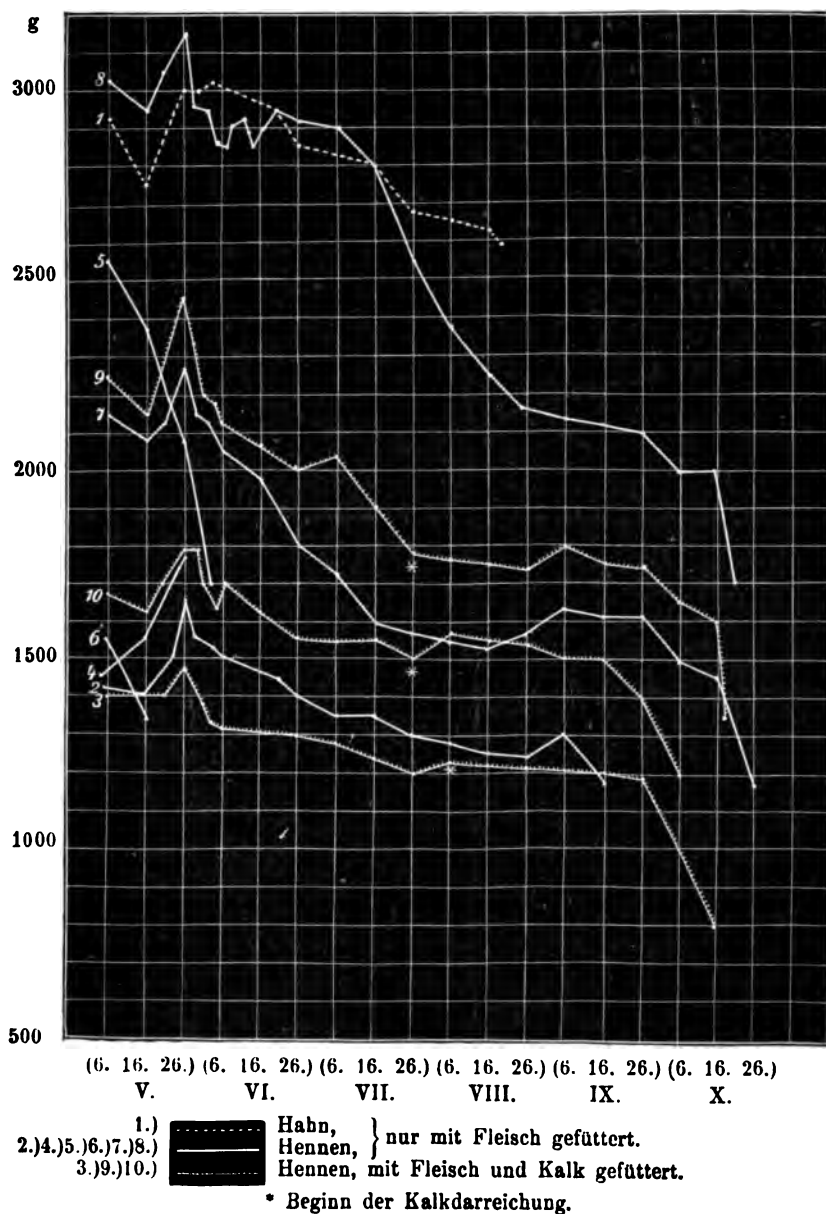
Die Nahrung meiner Hühner bestand nur aus Pferdefleisch, das von Sehnen und Fett möglichst befreit und durch die Hackmaschine getrieben war. Hiervon frassen sie ziemlich viel, täglich zweimal je 75 g, im ganzen also 150 g. Diese Menge brauchten meine allerdings zum Theil recht schweren (1500—3000 g) Hühner, um im Körpergleichgewicht zu bleiben. Ausser dem Fleisch bekamen sie noch Wasser so viel sie wollten.

Bei dieser Kost hielten sich die Hühner zuerst anscheinend recht gut. Wie die früheren Versuche von v. Knieriem¹⁰⁾, Meissner¹¹⁾, Hans Meyer¹²⁾ zeigten, gewöhnen sich Hühner ja sehr leicht an reine Fleischkost, und auch bei meinen Hühnern beobachtete ich — so lange sie noch gesund waren — niemals ein Zurückweisen des zur Nahrung gebotenen Fleisches.

2. Krankheitsverlauf.

Ein recht übersichtliches Bild über das Befinden der Hühner bei dieser Diät giebt das Verhalten der Gewichte. Die Hühner wurden häufig, zeitweise täglich, mindestens alle 4—5 Tage gewogen. Auf nebenstehender Curve sind von zehn meiner Hühner die aus Wägungen vom 6. Mai bis 26. October zusammengestellten Gewichtscurven wiedergegeben. Sie zeigen sämmtlich zunächst während der ersten zehn Tage der Fleischfütterung ein Absinken, d. h. die Hühner brauchten eine gewisse Zeit, ehe sie sich an die neue Kost gewöhnt hatten. Diese Gewöhnung tritt dann bei allen mit Ausnahme von zweien (5 und 6) ein, das Gewicht steigt ungefähr vom zehnten Tage an und erreicht etwa am 20. Tage ein Maximum. Von da ab sinkt die Gewichtscurve wieder und erreicht ungefähr am 30. Tage wieder die frühere Höhe. Von jetzt ab sind die Gewichtsschwankungen nur sehr geringe, doch findet im Laufe der nächsten 4 Monate eine

zwar nur langsame, aber regelmässig fortschreitende Gewichtsabnahme statt, die nur bei einigen (2, 7, 9, 10) im dritten bzw. zweiten Monat von einer leichten, vorübergehenden Gewichtszunahme unter-



brochen wird. Den Schluss aller Curven bildet in den letzten Tagen vor dem Tode ein jäher Absturz. — Im Gegensatz zu dem eben geschilderten Verlauf weisen die Curven 5 und 6 von Beginn an einen bleibenden, recht schnellen Abfall auf und erreichen ein frühes Ende (nach 10 bzw. 30 Tagen). In allen Fällen trat also der Tod der Hühner bei einem bedeutend verringerten Körpergewicht ein. Eine scheinbare Ausnahme bildet die Curve 4, welche mit einem Gewichtszuwachs von 300 g schliesst. Doch starb diese Henne durch einen unglücklichen Zufall eines gewaltsamen Todes.

Man sieht also, dass in jedem Falle die Hühner bei bezw. infolge reiner Fleischkost tödtlich krank werden. Diese Krankheit bietet, wie ich richtig vermuthet hatte, das Bild einer „echten Gicht.“

Es mag an dieser Stelle einiges gesagt werden über die Verschiedenheiten der einzelnen Hühner in der Empfindlichkeit gegen die erwähnte Koständerung. Sind doch auch die Menschen verschieden veranlagt für Gicht. Wie festgestelltermasssen die Männer ein weit grösseres Contingent zu den Gichtkranken stellen als die Frauen*), wie sich bei den Menschen wohl auch Rassenunterschiede zeigen, so ist dies auch bei den Hühnern zu erwarten. Ueber die Verschiedenheiten der Geschlechter habe ich kein Urtheil, da meine Versuchshühner mit einer einzigen Ausnahme sämmtlich Hennen waren, während die früheren Beobachter (Ebstein*), v. Kóssa²⁾) ihre Untersuchungen fast ausschliesslich an Hähnen anstellten. Hingegen konnte ich beobachten, dass die verschiedenen Hühnerassen offenbar recht verschieden widerstandsfähig gegenüber den Schädigungen durch die Fleischfütterung sind. Ich hatte unter meinen Versuchshühnern das gewöhnliche kleine Haushuhn, dann das grosse englische Huhn, sog. Plymouth-Rocks, grosse schwarze Italiener und grosse Brahmaputrahühner mit stark befiederten Füssen (freilich Bastarde und keine Hühner reiner Rasse). Während nun von den grossen Rassen kein Huhn die Fleischkost länger als 6 Monate vertrug, manche sogar schon nach wenigen Wochen zu Grunde gingen, fühlten sich die gewöhnlichen Haushühner anscheinend recht wohl dabei, hielten sich sehr lange auf einem guten Futterzustande und starben erst, nachdem sie 9 oder 10 Monate lang nur mit Fleisch gefüttert worden waren. Dieselbe Erfahrung, dass die grossen Hühnerassen besonders leicht auch an idiopathischer Gicht erkranken, ist, wie ich hörte, von den Geflügelzüchtern vielfach gemacht worden.

*) Vielleicht ist nur aus dem Grunde bei Männern Gicht häufiger zu beobachten als bei Frauen, weil erstere im allgemeinen viel unmässiger leben, namentlich auch dem Alkohol mehr ergeben sind als die letzteren.

Die Krankheit verlief nicht bei allen Hühnern gleichartig, sondern man konnte deutlich mehrere Typen unterscheiden. Bei der einen, ziemlich schnell verlaufenden Form zeigten die Hühner zunächst unsicheren Gang, stürzten beim Herabspringen von der Stange hin, zogen beim Auftreten — wie es schien wegen Schmerzen — die Beine an. Allmählich nahm die Schwäche der unteren Extremitäten zu, und es traten anfallsweise an einzelnen Tagen Verschlimmerungen des Leidens auf: die Hühner frassen nicht, lagen auf dem Boden, die Füße waren angezogen, an den Gelenken geschwollen. In der anfallsfreien Zeit frassen sie wieder gut, die Schwellungen der Gelenke gingen wieder zurück. Mit der Zeit wurden diese Anfälle häufiger, die Füße blieben ödematös geschwollen und waren völlig gebrauchsunfähig, so dass sich die Hühner nur mittels der Flügel auf dem Boden fortbewegen konnten; die Thiere verschmähten das Futter, magerten rapid ab und gingen schnell zu Grunde. Diese Krankheitsform zeigten z. B. auch die beiden Hühner, von denen die Gewichtscurven 5 und 6 (Tabelle I) stammen.

Eine weitere häufig zu beobachtende Krankheitsform, die viel langsamer verläuft, zeigte im klinischen Befunde nur ausserordentlich wenig. Zunächst waren nur die geschilderten Gewichtsveränderungen festzustellen. Bei einzelnen Hühnern kamen noch vorübergehend Störungen im Gange vor, ähnlich den bei der ersten Krankheitsform beschriebenen. So waren sie unter anderem besonders deutlich — anfallsweise — bei dem Hahn (Gewichtscurve 1) zu beobachten, der auch verhältnissmässig früh zu Grunde ging. Dagegen waren diese Schädigungen im Gebrauche der unteren Extremitäten bei manchen Hühnern überhaupt nicht zu sehen. Allen gemeinsam war aber der plötzliche terminale Verfall, die Thiere hörten auf zu fressen, sassens zusammengeduckt mit gesenktem Kopfe da und waren vollständig somnolent, das Körpergewicht sank rapide und in wenigen Tagen trat der Tod ein. Stets konnte ich auch in dieser Zeit eine starke Cyanose des Kammes beobachten. Besonders auffallend war dies natürlich bei dem Hahne, der vollständig alle Erscheinungen bot, die v. Kóssa⁹⁾ bei seinen gichtkranken Hähnen beobachtet hat: der Kamm sah fast schwarz aus, war zusammengeschrumpft, beinahe mumificirt, hing schlaff zur Seite des Kopfes herunter. Im Gegensatz hierzu waren die Kehllappen gelbroth, etwas blass, aber nicht cyanotisch.

Am interessantesten war eine dritte, allerdings nur selten zu beobachtende Form der Erkrankung. Diese verlief ebenfalls ziemlich langsam durch mehrere Monate. Auch hier sah man, wie bei

der als erste geschilderten Form zuerst Störungen und Ungeschicklichkeit im Gange auftreten, und es bildeten sich Schwellungen an den Fussgelenken, doch waren nicht so deutlich ausgeprägte Anfälle zu constatiren, wenngleich auch hier zeitweilige Verschlimmerungen zu sehen waren. Das hervorragendste Symptom dieser Gichtform war aber die allmähliche Ausbildung sehr starker fester Knoten an den Gelenken und zwischen den Muskeln der Beine. Die hier beobachteten Verdickungen waren fest und hart im Gegensatz zu den bisher geschilderten weichen, mehr ödematösen Schwellungen. Diese Knoten, wie die Untersuchung ergab, compacte Ansammlungen von Uraten, verhielten sich ganz ebenso wie die Tophi an den Gelenken gichtkranker Menschen. Sie zerfielen auch theilweise und brachen auf, alsdann entleerten sich krümlige, weisse Massen, die im wesentlichen aus Uraten bestanden. Fig. 1 Taf. I zeigt eine solche gichtkranke Henne mit stark entwickelten Knoten an Füssen und Zehen.)*

Die folgenden Abbildungen (Fig. 2 und 3 Taf. I) zeigen die im Oberschenkel amputirten, von der Haut des musculösen Beines befreiten unteren Extremitäten. Man sieht hier neben den grossen Tophi an den Füssen, von denen der eine Tophus zerfallen war, auch sehr voluminöse Harnsäureconcremente zwischen die Muskeln des Unterschenkels bis zum Knie hinauf eingelagert.

3. Pathologische Anatomie.

Bei der Section zeigten sich gewisse, stets wiederkehrende Bilder. Die Leichen waren immer ausserordentlich fettarm und mager. Ferner waren stets nicht bloss an den bereits erwähnten, der klinischen Beobachtung zugänglichen Stellen, sondern auch an den verschiedensten inneren Organen theils schon makroskopisch, theils erst durch die mikroskopische Untersuchung wahrnehmbare Uratablagerungen nachzuweisen. Ausserdem waren stets Entzündungs- und Degenerationszustände mannigfacher Art zu sehen. Diese Befunde sollen im Besonderen bei den einzelnen Organen besprochen werden.

1. An den Gelenken, namentlich der unteren Extremitäten (Zehen-, Fuss-, Kniegelenke) zeigten ein grosser Theil der Hühner frische oder ältere Entzündungen der Synovialmembran an den Ge-

*) Die Henne auf diesem Bilde besitzt einen raubvogelartig stark gekrümmten Schnabel. Ein solcher bildete sich bei meinen sämmtlichen Hühnern aus, wenn sie einige Zeit in der Untersuchung waren. Dies beruht auf einem Ueberwachsen der Spitze der oberen Schnabelhälfte über die untere, weil bei der Art der Fütterung und der Gefangenschaft die Hühner nicht Gelegenheit hatten, ihre Schnabelspitze durch Picken und Hacken abzuwetzen.

lenkenden und der Gelenkkapsel, häufig mit starker seröser Ausschwitzung. Derartige Gelenke waren im Ganzen stark verdickt und die Kapsel ödematös geschwollen. — In einzelnen Fällen fanden sich an den Gelenken grosse, bis 2 cm dicke, knollige Anhäufungen bröcklicher weisser Massen, die aus Uraten bestanden, mikroskopisch und durch die Murexidprobe erkennbar.

Auch bei den entzündeten Gelenken liessen sich von dem schleimigen Ueberzuge der Gelenkkapsel und an den Ansätzen der Sehnen kleine weisse Partikelchen abheben, die unter dem Mikroskop undeutlich krystallinisch aussahen, aber sehr charakteristisch die Murexidreaction gaben.

2. Das hornige Integument am Fusse war über den erkrankten Gelenken ebenfalls schwer verändert; es war zum Theil morsch und brüchig, auffallend trocken, und an der Oberfläche schilferte sich das Epithel in bröckligen Schuppen ab. Auf der Innenseite liessen sich zuweilen im Unterhautzellgewebe Urate nachweisen.

3. Die serösen Häute, die Pleura und das Bauchfell wiesen ebenfalls meist vereinzelte kleine weisse Pünktchen auf, die, wie die mikroskopische Untersuchung ergab, aus feinen weissen Krystallnadeln zusammengesetzt waren, welche die Murexidreaction gaben.

Von den inneren Organen sind besonders die Leber und die Niere zu erwähnen.*)

4. Die Leber erschien makroskopisch manchmal vergrössert und von einer gelblich-rothen Farbe**), häufig unterschied sie sich aber durchaus nicht von einer normalen Leber. Indessen waren mikroskopisch stets bestimmte Veränderungen wahrzunehmen. Abgesehen von den Zeichen einer Entzündung, kleinzelliger Infiltration, Bindegewebswucherung und localer Hyperämie, die namentlich in den schon makroskopisch veränderten Lebern zu sehen war, zeigten sich häufig eigenthümlich röthlich-braun gefärbte rundliche Gebilde in der Grösse zwischen einem rothen Blutkörperchen und etwa $\frac{1}{2}$ Leberzelle, die theils einzeln, theils zu mehreren zusammen, theils in grösseren Gruppen zwischen den Leberbälkchen oder auch in den Leberzellen selbst lagen. Die Leberzellen waren an diesen Stellen undeutlich, häufig ohne erkennbare Grenzen, oft war nur noch der

*) Die zur mikroskopischen Untersuchung verwandten Organe stammten zum Theil von Hühnern, die nicht spontan gestorben waren, sondern auf der Höhe der Erkrankung getödtet wurden.

**) Worauf übrigens bei domesticirtem Geflügel wenig zu geben ist.

Kern erhalten, der jedoch schlechter färbbar war, als in der Norm. Ich glaube, dass es sich hier um dieselben „braunen Körner von dunklerer Tingirung“ handelt, die auch Ebstein⁸⁾ bei einem seiner gichtkranken Hühner beobachtete und die er auch in seiner Monographie in Fig. 21 auf Tafel E abbildet*). Ebstein deutete sie im Verein mit den sonstigen Veränderungen des Leberparenchyms als „parenchymatöse Entartung.“ Dass an den Stellen, an denen diese röthlichbraunen Körper auftreten — und sie fanden sich in manchen Präparaten massenhaft — das Leberparenchym schwer geschädigt ist, geht allerdings auch aus meinen mikroskopischen Bildern hervor. Neben diesen degenerativen Processen bestand ausserdem noch, wie schon gesagt, eine diffuse Entzündung von verschiedener Intensität. — Ansammlungen von Uraten habe ich in der Leber nicht finden können, doch ist es nicht ausgeschlossen, dass solche vielleicht spärlich vorhanden waren.

5. Die Nieren waren makroskopisch fast gar nicht gegen die Norm verändert. Mikroskopisch zeigten sie aber alle die Erscheinungen, welche Ebstein und v. Kóssa⁷⁾ an den Nieren ihrer gichtkranken Hühner beschreiben und auch abgebildet haben. Zunächst waren stets eine Anzahl Harncanälchen zu finden, deren Lumen von kugeligen Massen gelblicher, in roth gefärbtem Präparat grünlicher Uratkrystalle ausgefüllt war. Ferner waren fast immer an einzelnen Stellen kleinzellige Infiltration und auch hämorrhagische Infarcte zu sehen. Schliesslich zeigten auch die Nieren einen eigenartigen Degenerationsprocess in den Epithelien der gewundenen Kanälchen, streckenweise waren die Grenzen der Epithelzellen verschwommen, die Kerne undeutlich und schlecht färbbar. Sehr häufig erschienen in solchen degenerirten Zellen eigenartige dunklere Körnchen von derselben roth-braunen Farbe, wie sie die körnchenartigen Gebilde in der Leber besaßen. Nur waren in den Nierenzellen die Körperchen viel kleiner, fast punktförmig. Sie lagen manchmal zu vielen in einer Zelle, von der dann nur noch der Kern undeutlich erkennbar war; vom Zellleib selbst war nichts mehr zu sehen. Auch über einen diesem ähnlichen Befund berichtet Ebstein bei der Beschreibung der von ihm untersuchten Nieren.

*) Dieselben Körperchen wurden ganz neuerdings auch von Schreiber und Zaudy²³⁾ wiedergefunden und ausführlich geschildert. Diese beiden Autoren deuten diese gelbbraunen Körperchen in der Leber bei ihrem Hahn als Xanthinbasen (vielleicht Guanin), und zwar als eine Verbindung dieser mit einem eisenhaltigen Blutfarbstoffderivat.

So stammen also meine pathologisch-anatomischen Befunde in den Hauptsachen vollständig mit dem überein, was die früheren Autoren an den Hühnern gesehen haben, die sie auf experimentellem Wege (Unterbindung der Harnleiter, Injection von Chromsäure, Oxalsäure etc.) gichtkrank gemacht hatten. Es waren also meine Hühner, die immer unter dem Einfluss der absoluten Fleischdiät standen, an echter Vogelgicht erkrankt und gestorben.

4. Stoffwechsel.

Im Folgenden soll nur der Vollständigkeit wegen ein kurzer Ueberblick über den Stoffwechsel meiner Hühner gegeben werden, und ich behalte mir eine ausführliche Darstellung des physiologisch-chemischen Verhaltens und der von mir verwandten Methoden an anderer Stelle vor.

Während ja sonst über den Stoffwechsel von Hühnern mancherlei Untersuchungen angestellt worden sind, so von Meissner¹¹⁾, v. Knieriem¹⁰⁾ u. A., liegen meines Wissens Untersuchungen über den Stoffwechsel mit Fleisch gefütterter Hühner nur von Hans Meyer¹²⁾ vor. Letzterer untersuchte jedoch den Stoffwechsel unter dem Einfluss der Fleischkost an Hühnern, welche bis zum Tage der Untersuchung mit einem anderen Futter ernährt waren. Es schien nun wohl möglich, dass bei Hühnern, die schon seit längerer Zeit nur allein mit Fleisch ernährt wurden, die sich also an diese Nahrungsform schon gewissermaassen „gewöhnt“ hatten, der Stoffwechsel etwas anders beschaffen war, als in den ersten Tagen der reinen Fleischdiät. Ich stellte daher an meinen Hühnern erst Untersuchungen über ihren Stoffwechsel an, nachdem sie schon 4 Wochen lang unter reiner Fleischkost gehalten waren.

Die Untersuchungen, die ich an 4 Hühnern gleichzeitig vornahm, erstreckten sich über 4 Tage, vom 5. Juni bis 8. Juni. Ein Blick auf die Gewichtscurven 7, 8, 9, 10 in Tabelle I (S. 191) zeigt, dass es sich um Hühner handelt, die sowohl den primären Abfall, als den folgenden Anstieg des Körpergewichts hinter sich hatten und wieder auf ihrem ursprünglichen Körpergewicht angelangt waren, und sich, wenn auch in einem zwar langsamen, aber doch steten und definitiven Verfall befanden.

Um die Ausscheidungen der Hühner sammeln und untersuchen zu können, wurden die Hühner während dieser Zeit in Holzkästen nach Art der von v. Knieriem¹⁰⁾ früher angegebenen und auch von Hans Meyer¹²⁾ benutzten Käfige gehalten. Diese Kästen liessen Hals und Kopf und auf der anderen Seite das Hintertheil durch Aus-

schnitte aus den Wänden der Kästen herausragen. Unter das Hintertheil wurde eine gewogene Schale gestellt, welche die aus der mehrere Centimeter aus dem Kasten hervorragenden Cloake entleerten Excremente aufnahm und die täglich zur bestimmten Stunde gewechselt wurde. Die so gewonnenen 24 stündigen Mengen der Excremente wurden sofort zur chemischen Untersuchung genommen. Die Kästen hatten oben einen Deckel, nach dessen Oeffnung die Hühner — was täglich zur selben Stunde geschah — bequem herausgenommen werden konnten, um gewogen zu werden. Die Hühner konnten in diesen Kästen wohl aufstehen, aber nicht sich umdrehen oder den Steiss hereinziehen, so dass auf diese Weise keine Verluste an Excrementen entstehen konnten. Jedoch erwies es sich als nothwendig, um ein Verspritzen oder Verschmieren zu verhüten, den Hühnern die Schwänze kurz zu schneiden, und die Federn um die Cloake herum zu entfernen.

Die Ausscheidungen fleischgefütterter Hühner sind, wie überhaupt aller carnivoren Vögel, bekanntlich flüssig. Wie Meissner¹¹⁾ es seiner Zeit gelegentlich schon beschrieben hat, bestehen die Excremente solcher Hühner aus einer schwach gelblichen, gelatinös-flüssigen, eiweissartigen Masse, in der die grossen, rein weissen Klumpen von Harnsäure liegen. Diese beiden Antheile der Ausscheidungen stammen wahrscheinlich aus den Nieren, stellen den Harn dar; wenigstens sieht man auch schon in den Harnleitern die weissen Uratmassen in ein schleimiges, fast wasserhelles Substrat eingebettet. Ausserdem enthalten die Hühnerexcremente noch den in der Cloake hinzutretenden dunkelbraunen, wurstförmigen Darmkoth. — Zuweilen sind jedoch, wie es auch Meissner schildert, die Excremente fleischgefütterter Hühner, im ganzen dunkelbraun oder grün gefärbt. Das rührt von gallenfarbstoffhaltigen Flüssigkeiten her, die aus dem Darm stammen.

Die so beschaffenen Excremente wurden gewogen und auf dem Wasserbade bis zur Breiconsistenz eingedampft. Alsdann wurden sie zu einer möglichst Gleichmässigkeit verrührt, was in diesem Zustande verhältnissmässig leicht gelang und darauf noch weiter bis zu einem constanten Gewicht eingedampft. Jetzt wurden sie wieder gewogen und zur Entnahme der einzelnen kleinen Mengen für die verschiedenen Bestimmungen aufbewahrt.

In der folgenden Tabelle sind die Durchschnittszahlen (in Grammen) eingetragen, welche sich für die einzelnen Hühner während der 4 Versuchstage aus den Sonderanalysen der Excremente der einzelnen Tage ergaben. Die in Klammern darunter gesetzten Zahlen

sind die während des Versuches beobachteten niedrigsten und höchsten Werthe.

TABELLE II.

Huhn	7	8	9	10
Wasser:	124,741 (58,654—187,300)	178,245 (78,651—288,883)	178,716 (108,341—226,605)	245,529 (163,451—322,743)
Trocken- substanz:	16,635 (11,346—21,700)	16,390 (12,349—20,117)	19,484 (14,159—26,393)	20,973 (18,166—23,266)
Stickstoff:	4,669 (3,293—5,902)	4,128 (2,670—5,707)	4,115 (2,449—5,689)	3,826 (3,024—4,473)
Harnsäure:	9,016 (6,665—11,232)	9,730 (7,988—11,094)	8,815 (6,360—10,464)	9,792 (7,898—11,106)

Ausserdem wurden noch in einer weiteren Versuchsreihe an 2 Hühnern (9 und 10) während 3 Tagen die täglichen Ammoniak-ausscheidungen gewonnen. Die Durchschnittszahlen dieser Reihe ergaben:

TABELLE III.

Huhn	9	10
NH ₃ :	0,257 (0,211—0,344)	0,355 (0,340—0,367)

Wie aus diesen Tabellen ersichtlich ist, war die Menge der ausgeschiedenen Excremente im Vergleich zur normalen Ernährung*) verhältnissmässig hoch: 16,390 bis 20,973 g Trockensubstanz und 124,741 bis 245,529 g Wasser pro Tag. Doch ist dies erklärlich, da ja auch die Nahrungsaufnahme eine grosse war, wie oben schon gesagt, täglich 150 g Fleisch. Auch die grosse Wasserabgabe überrascht nicht, wurde doch eine solche nach Fleischfütterung auch schon von Meissner¹¹⁾ beobachtet. — Entsprechend der N-reichen Kost war auch die N-Ausscheidung sehr gross: 3,826 bis 4,669 g pro Tag, also um etwa 100 Proc. höher, als z. B. bei Graupenfütterung. Da das an die Hühner verfütterte Fleisch, wie eine Anzahl Analysen nach Kjeldahl ergaben, im Durchschnitt 2,295 Proc. N enthielt, die Hühner also täglich etwa 3,44 g N im Fleische der Nahrung erhielten,

*) Um einen Vergleich der in den obigen Tabellen zusammengestellten Zahlen mit den Werthen des Stoffwechsels des normalen Huhnes zu erleichtern, habe ich im Folgenden die Zahlen eingetragen, welche sich aus den vorliegenden Untersuchungen für Hühner von demselben Gewicht wie die meinigen (1600—2800 g) bei gleichmässigem Futter mit Gerste ergeben:

Trockensubstanz	Wasser	Stickstoff	Harnsäure	Ammoniak
6,0—10,5	35—62	0,48—0,82	1,0—1,75	0,09—0,12

so stammte ein kleiner Theil des ausgeschiedenen N. von der Körpersubstanz; die Hühner befanden sich während des Versuches nicht mehr im N-Gleichgewicht. Er fällt ja auch, wie oben schon erwähnt wurde, in die Zeit, in welcher die Körpergewichtscurven, wenn auch nur ganz allmählich, aber doch schon im Sinken begriffen waren.

Die NH_3 -Ausscheidung, im Durchschnitt 0,257 bis 0,355 g pro Tag, war etwas höher, als die von Hans Meyer¹²⁾ bei einigen fleischgefütterten Hühnern gefundenen Zahlen. Doch erhielten diese, wohl auch kleineren Hühner, weit kleinere Fleischrationen, und ausserdem besteht der erwähnte Unterschied, dass meine Hühner im Gegensatz zu denen Hans Meyer's schon seit Wochen nichts als Fleisch zu fressen erhalten hatten.

Auffallend war die Menge der ausgeschiedenen Harnsäure, durchschnittlich 8,815 bis 9,792 g pro Tag; sie stieg aber, wie aus den eingeklammerten Zahlen in Tabelle II zu ersehen ist, sogar bis über 11 g pro Tag. Diese enorme Harnsäurevermehrung bei Fleischfütterung um 550 Proc. der Norm gegenüber bestätigt die Beobachtungen Meissner's¹¹⁾, Hans Meyer's¹²⁾, Minkowski's¹³⁾ u. A.

Soviel über die chemische Zusammensetzung der Excremente. — Man sieht, dass sämtliche Ausscheidungen gegen die Norm z. Th. bis um 600 Proc. zugenommen haben. Besonders beachtenswerth ist die starke Vermehrung der ausgeschiedenen Harnsäure. Berücksichtigt man daneben noch, dass bei diesen Hühnern Uratretenationen in den verschiedensten Organen und Geweben festgestellt worden sind, so folgt daraus, dass die Harnsäureproduction im Organismus dieser fleischgefütterten Hühner ganz enorm vermehrt ist. Es wird der bei weitem grösste Theil des im Fleische der Nahrung eingeführten Stickstoffs in Harnsäure umgewandelt.

III. Beziehungen der „Vogelgicht“ zur Gicht anderer Thierarten.

Die „Reptiliengicht“, wie sie schon einige Male bei Alligatoren beobachtet wurde, ist offenbar die gleiche Gichtart wie die der Vögel.

Eine auffallend seltene Erkrankung ist die Gicht bei den Säugthieren. Bekannt ist jener Fall von Gicht bei einem Schweine, den Virchow¹⁴⁾ seiner Zeit beschrieben hat. Es fanden sich in dem Fleische, sowie auch in den das Kniegelenk constituirenden Geweben, dem Knorpelüberzuge der Tibia und der Patella, an den Semilunarknorpeln und den ligamentösen Theilen um das Gelenk mehrfach und recht reichliche weisse, kreideartig aussehende Ablagerungen, in Form von Körnern und Blättchen. Nach der auf Veranlassung von Virchow vorgenommenen chemischen Unter-

suchung sollen diese Ablagerungen aus Guanin bestanden haben. Auch die Leber soll nach den Angaben seines Gewährsmannes mit ganz analogen Knoten durchsetzt gewesen sein. Ein weiterer Fall von Guanin-Gicht beim Schweine wurde 1888 von Mendelson²⁶⁾ beschrieben, während die seiner Zeit von Roloff²⁷⁾ im Fleische eines Schweines aufgefundenen Knoten wohl nicht als gichtische Ablagerungen zu deuten sind.

Ausserdem wird nur noch von Bruckmüller¹⁵⁾ ein Fall von Gicht an einem Jagdhunde beschrieben.

Das ist Alles, was in der Litteratur über Gicht bei Reptilien und Säugethieren zu finden ist. Dem steht gegenüber das verhältnissmässig häufige Auftreten von Gicht beim Menschen. Wie wir bereits oben erwähnten, sind gewisse Unterschiede in der Häufigkeit bei den verschiedenen Völkern zu constatiren. Ob dies Verschiedenheiten im Verhalten der einzelnen Rassen sind, oder ob die zu beobachtende verschiedene geographische Verbreitung der Gicht auf andere Einflüsse, etwa des Klimas, oder der Lebens- und zumal der Ernährungsweise zurückzuführen sind, muss dahin gestellt bleiben. Jedenfalls lässt sich nicht leugnen, dass gewisse Factoren in der Lebensweise und in der Ernährung das Zustandekommen von Gicht begünstigen. So sieht man von jeher eine zu reichliche Ernährung namentlich mit Albuminaten, speciell von umständlich bereiteten und gewürzten Fleischspeisen namentlich des dunklen Fleisches (Rindfleisch, Wild), unterstützt durch reichlichen Genuss schwerer alkoholischer Getränke, als ein ätiologisches Moment zur Entstehung der Gicht an. Eine weitere Schädlichkeit, die unter Umständen die Befallenen für Gicht besonders empfänglich macht, ist die Bleivergiftung. Doch genügt diese allein sicher auch nicht, um bei einem Individuum Gicht zu erzeugen; es müssen noch andere Schädlichkeiten hinzukommen. So wird die „Bleigicht“ in England und Amerika ziemlich häufig beobachtet, während sie bei uns eine recht seltene Erkrankung ist. Jedenfalls sind wir durchaus noch nicht in der Lage, etwas Bestimmtes über die Schädlichkeiten anzugeben, welche beim Menschen Gicht hervorzurufen im Stande sind.

Es erscheinen daher Versuche, an Thieren ein analoges Krankheitsbild künstlich zu erzeugen, und auf diese Weise etwas über die Aetiologie der Gicht zu erfahren, wohl berechtigt. Doch darf man dabei nicht vergessen, dass man diese Krankheitserscheinungen z. B. beim Menschen und beim Vogel durchaus nicht ohne Weiteres identificiren darf. Bestehen doch gewichtige Unterschiede zwischen dem Stoffwechsel der Vögel und dem der Säuger, die namentlich

zu berücksichtigen sind, wenn es sich, wie in diesem Falle, um das Verhalten der Harnsäure handelt. Im Vogelorganismus repräsentirt bekanntlich die Harnsäure das hauptsächlich stickstoffhaltige Endproduct des eingeführten und im Körper zerfallenen Eiweisses der Nahrung und entspricht somit in ihrer Bildung dem Harnstoff des Säugethieres. Die Bildung der Harnsäure auf synthetischem Wege aus Amidosäuren, Ammoniaksalzen, erfolgt für den Vogelorganismus in der Leber genau so, wie der Harnstoff in der des Säugethiers entsteht. Dagegen wird im Säugethierorganismus die Harnsäure fast ausschliesslich auf oxydativem Wege gebildet. Doch schon vor einiger Zeit hat v. Mach¹⁶⁾ gezeigt, dass auch von den Vögeln aus Xanthin auf oxydativem Wege Harnsäure gebildet werden kann. Und in der neuesten Zeit ist es durch die Untersuchungen von Wiener¹⁷⁾ sehr wahrscheinlich gemacht, dass auch der Säugethierorganismus im Stande ist, in seinen Organen (Leber) Harnsäure synthetisch zu bilden. Danach würde es sich also nicht mehr um einen solchen principiellen Unterschied in der Harnsäurebildung bei Vögeln und Säugethieren handeln, wie man bisher annahm, und es beständen nur graduelle Unterschiede in dem Verhalten des Säugethier- und Vogel-Organismus in Bezug auf synthetische und oxydative Bildungen von Harnsäure.

Es dürfte sich daher lohnen, einmal die Stoffwechselvorgänge bei der Vogelgicht mit den bei der menschlichen Gicht beobachteten zu vergleichen:

Zuerst kommt hierbei das Verhalten der Harnsäureausscheidung in Betracht, welche wie wir gesehen haben bei den fleischgefütterten und gichtkranken Hühnern stark vermehrt ist. Für den Menschen lauten die Angaben widersprechend; bald wurde die Harnsäureausscheidung vermehrt, bald vermindert gefunden. Nach Allem muss man sich dem kritischen Schlusse v. Noorden's anschliessen, dass die bisherigen Untersuchungen keinen zweifellosen und typischen Einfluss der Gicht auf die Verhältnisse der Harnsäureausscheidung dargethan haben. — Es ist auch besonders darauf hinzuweisen, dass für die Harnsäureausscheidung sicher ausserordentlich bestimmend ist die Art der eingeführten Nahrung. So scheint nach den neueren Untersuchungen von Horbaczewski¹⁹⁾, Rosenfeld²⁰⁾ u. A. die Harnsäureausscheidung bei eiweissreicher, namentlich bei Fleischdiät vermehrt zu sein. Für die Hühner ist das jedenfalls sicher, wie aus den Untersuchungen Hans Meyer's¹²⁾ und meinen eigenen hervorgeht.

Von anderer Seite wird wiederum ein besonderes Gewicht auf

die grössere oder geringere Löslichkeit der ausgeschiedenen Harnsäure bezw. auf das mehr oder minder grosse Lösungsvermögen der Körperflüssigkeiten gegenüber der Harnsäure gelegt. Doch auch dieses ist sicher von mancherlei z. Th. uncontrollirbaren Einflüssen abhängig, welche die Art der Lebensweise und der Ernährung ausüben. So sind die Angaben über den Alkalescenzgrad des Blutes einander recht widersprechende. Neuerdings hat Magnus-Levy²¹⁾ gezeigt, dass mit den heute bekannten Bestimmungsmethoden eine Verminderung der Blutalkalescenz in der Gicht nicht zu erkennen ist. Ein grösseres Lösungsvermögen des Harnes der Harnsäure gegenüber mag ja wohl ihre Ausscheidung erleichtern, und es ist zu verstehen, wenn man bei derartigen Erkrankungen mit Uratretention im Organismus therapeutisch das Lösungsvermögen des Harnes für Harnsäure zu erhöhen sucht.

Viel wichtiger für das Wesen der Krankheit dürfte aber die Frage nach dem Sitze der Harnsäurebildung im Organismus sein. Man pflegte diesen früher zumeist in den Nieren zu suchen. Doch haben uns die Arbeiten der letzten Jahre, namentlich die Untersuchungen von Minkowski²²⁾, Spitzer²³⁾ und Wiener¹⁷⁾ gezeigt, dass die Stätten der Harnsäurebildung im Säugethier- wie im Vogelorganismus die Leber und die Milz sind. Dass an der Harnsäurebildung auch die Leber theilhaftig sei, hatte übrigens schon früher Meissner¹¹⁾ vermuthet.

Eine nicht unwesentliche Aenderung der Beleuchtung dieser Thatsachen ist durch die interessante Arbeit von Wiener¹⁷⁾ erfolgt, welcher feststellte, dass in gewissen Organen mancher Säugethiere, so in den Nieren der Rinder und Pferde, der Leber des Hundes, ferner in den Muskeln während des Lebens eine Zersetzung der Harnsäure stattfindet. Hieraus folgt, dass eine quantitative Bestimmung der ausgeschiedenen Harnsäure keinen Maassstab für die Grösse ihrer Production geben kann. Und da Wiener gezeigt hat, dass bei der erwähnten Zersetzung der Harnsäure Amidoessigsäure (Glykokoll) entsteht, und da schon durch die früheren Untersuchungen von Drechsel und Hofmeister bekannt ist, dass der Säugethierorganismus aus Glykokoll Harnstoff bildet, — so wird eine zukünftige Theorie der Gicht nicht umhin können, die Thatsache der Harnsäurezersetzung in Betracht zu ziehen.

Doch vorläufig, bevor noch weitere Bestätigungen dieser soeben erwähnten Befunde erfolgt sind, kann man versuchen, sich eine Vorstellung zu machen von den Vorgängen im „Harnsäurehaushalt“ des thierischen Organismus. Nach Wiener scheint ein Unterschied

zu bestehen in dem Harnsäurezersetzungsvermögen der einzelnen Organe bei den Fleischfressern und den Pflanzenfressern. Während beim Rinde die Leber Harnsäure zu bilden imstande ist, zerstört sie bei anderen Thieren, z. B. beim Hunde oder Schwein vorhandene Harnsäure. Dagegen kommt den Nieren des Rindes und in ebenso hohem Maasse denen des Pferdes die Fähigkeit, Harnsäure zu zerstören, zu, bei Hunden ist sie jedoch nicht oder nur kaum nachweisbar. Es scheint also bei den Nieren ein Unterschied zu bestehen je nachdem sie einem Fleischfresser oder einem Pflanzenfresser angehören, doch ist nicht wie bei der Leber ein Umschlag in die entgegengesetzte Function zu beobachten. Mir scheint, abgesehen von der Verschiedenheit der Nahrung, auch der Umstand von principieller Bedeutung zu sein, dass die Carnivoren sowohl unter den Säugethieren wie unter den Vögeln und Reptilien nur höchst selten ihr Nahrungsbedürfniss stillen, nur ein oder zwei mal am Tage, — die grossen Schlangen bekanntlich noch seltener — ein grösseres Nahrungsquantum auf einmal zu sich nehmen, sonst aber nichts geniessen, während die Pflanzenfresser fast fortwährend fressen und namentlich fortwährend assimiliren. Bei den fleischfressenden Thieren gelangt also ein grosses eiweissreiches Material auf einmal zur Resorption, das in seinen Abbauproducten auch eine grosse Menge Harnsäure liefert. Es müsste dies zu einer zeitweiligen Ueberschwemmung des Organismus mit Harnsäure führen, wenn nicht schon an ihrer Bildungsstätte in der Leber eine Zersetzung der producirten Harnsäure stattfände. So aber wird der Organismus des Fleischfressers vor einem Ueberschuss der in irgend einem Sinne doch schädlichen Harnsäure bewahrt. — Bei dem Pflanzenfresser ist die Gefahr der plötzlichen Harnsäureüberproduction ja nicht so gross. Erstens befinden sich in seinem Futter nur wenig Harnsäurebildner, zweitens aber erstreckt sich die Aufnahme der Nahrung über einen weiten Zeitraum, sodass ein zeitweiliges Zuviel an Harnsäure im Organismus nicht so leicht zustande kommt. Er bedarf daher nicht einer solchen entgiftenden Fähigkeit der Leber wie der Fleischfresser. Wohl aber hat der Herbivore noch eine Schutzvorrichtung an dem Ausscheidungsorte der Harnsäure, in den Nieren, falls etwa durch Störungen in der Harnsecretion sich hier eine Anhäufung von Harnsäure entwickeln sollte.

Die vorliegenden Untersuchungen sind nur an Säugethierorganen vorgenommen worden; wie weit im Organismus der Vögel und Reptilien solche harnsäurezerstörenden Fähigkeiten bestehen, wissen wir vorläufig noch nicht. Ich bin zur Zeit mit der Untersuchung dieser

Verhältnisse in den Vogelorganen beschäftigt. Doch schon von vornherein lässt sich sagen, dass kein Grund vorliegt anzunehmen, im Organismus der Vögel und Reptilien seien die Verhältnisse andere. Zwar würde eine wie oben geschilderte Zersetzung der Harnsäure in Glykokoll für den Vogel keine directe Verminderung der auszuscheidenden Harnsäure bedeuten. Denn während der Säugethierorganismus das gebildete Glykokoll in Harnstoff umgewandelt ausscheidet, bildet der Vogel bekanntlich aus Amidosäuren wieder Harnsäure. Wenn also auch die aus der Nahrung producirte Harnsäure durch einen solchen Zersetzungsprocess in ihrem Gesamtbetrage nicht vermindert würde, so käme doch beim seltenen, aber reichlich fressenden Raubvogel immerhin eine wenigstens zeitweilige Verringerung der im Organismus vorhandenen Harnsäure zustande, und mit ihrer Wiederherstellung würde ihre Ausscheidung über einen grösseren Zeitraum vertheilt, die Arbeit der ausscheidenden Organe, der Nieren, wäre infolge der zeitlichen Verhältnisse erleichtert. Von ganz besonderer Bedeutung wäre dies aber eben nur für die carnivoren Vögel. Da wir gerade hier die grossen Flieger mit ihrer gewaltigen Musculatur finden, so liegt die Vermuthung nahe, dass bei ihnen ebenso wie bei den Säugern den Muskeln ein Vermögen, Harnsäure zu zersetzen, zukommt. Selbstverständlich wird ein arbeitender Muskel mit lebhafter Circulation hierin mehr leisten als ein ruhender. So sehen wir auch bei den in Gefangenschaft gehaltenen carnivoren Vögeln, denen die Bewegung mangelt, so leicht Uratretentionen, das Krankheitsbild der Gicht, sich entwickeln. Analoges zeigen uns die klinischen Beobachtungen am Menschen. — Im Gegensatz zu den carnivoren Vögeln hatten natürlich die fortwährend Nahrung assimilirenden (Pflanzen-) Körnerfresser (Hühner) ähnlich, wie die herbivoren Säugethiere keine Veranlassung, diesen Mechanismus zu besonders hoher Präcision auszubilden. Es müssen infolgedessen schwere Störungen im Harnsäurehaushalt auftreten, wenn, wie es bei meinen Hühnern geschah, ihnen statt der gewohnten häufig (fortwährend) dargereichten Nahrung nur zwei Mal des Tages Fleisch, also ein eiweissreiches, stark harnsäureproducirendes Futter gereicht wird. Es entwickelt sich dasselbe Krankheitsbild wie bei den gefangenen in ihrer Bewegung gehemmten Raubvögeln. Eine Vertheilung derselben täglichen Fleischration auf eine ganze Anzahl kleiner Mahlzeiten hätte vielleicht bei meinen Versuchshühnern viel weniger schädlich gewirkt. — Auch beim Menschen lässt sich wohl etwas Analoges constatiren. Sehen wir doch gerade bei den Völkern, welche wie die Engländer und Amerikaner am Tage nur zwei, noch

dazu sehr fleischreiche Mahlzeiten zu sich nehmen, die Gicht sehr häufig auftreten.

Es führen also beim Säugethier wie beim Vogel die gleichen Schädlichkeiten zu gleichen Störungen im Harnsäurehaushalt, als deren Folge wir eine Anhäufung von Harnsäure im Organismus sich entwickeln sehen. Diese führt beim Menschen zur Arthritis urica, beim Vogel zur „Vogelgicht“. Beide Krankheiten dürfen wir daher wohl als in ihren Ursachen und in ihrer Entstehung identisch ansehen.

Breslau, im Januar 1900.

Litteratur.

1. Galvani, citirt nach Ebstein (S). S 54.
2. Zaleski, Ueber den urämischen Process. Tübingen 1865.
3. Chrzoscowski, Virchow's Archiv Bd. XXXV. S. 174.
4. Pawlinoff, Virchow's Archiv Bd. LXII. S. 57.
5. v. Schröder, Du Bois-Reymond's Archiv f. Physiol. 1880. Suppl.-Bd. S. 103.
6. Colasanti, Ricerchesperimentali sulla formazione dell' acido urico. Roma 1891.
7. v. Kóssa, Archives internationales de Pharmacodynamie. T. V. p. 97.
8. Ebstein, Die Natur und Behandlung der Gicht. Wiesbaden 1882.
9. v. Kóssa, Pflüger's Archiv Bd. LXXV. S. 310.
10. v. Knieriem, Zeitschrift f. Biologie Bd. XIII. S. 36.
11. Meissner, Zeitschr. f. rationelle Medicin 3. Folge. Bd. XXXI. S. 179.
12. Hans Meyer, Beiträge zur Kenntniss des Stoffwechsels im Organismus der Hühner. Inauguraldissert. Königsberg 1877.
13. Minkowski, Archiv f. experiment. Pathol. u. Pharmacol. Bd. XXI. S. 41.
14. Virchow, Dessen Archiv Bd. XLIII. S. 548.
15. Bruckmüller, Lehrb. der pathol. Zootomie. Wien 1867.
16. v. Mach, Archiv f. experiment. Pathol. u. Pharmacol. Bd. XXIV. S. 389.
17. Wiener, Verhandl. des Congresses f. innere Medicin. Karlsbad 1899. S. 622.
Derselbe, Archiv f. experiment. Pathol. u. Pharmacol. Bd. XLII. S. 375.
18. v. Noorden, Lehrb. der Pathologie des Stoffwechsels. Berlin 1893.
19. Horbaczewski, Wiener Sitzungsberichte Bd. C. Abth. 3. 1891.
20. Rosenfeld, Allgem. medicin. Centralzeitung. 1896. Nr. 66.
21. Magnus-Levy, Zeitschr. f. klin. Medicin Bd. XXXVI.
22. Minkowski, Archiv f. experiment. Pathol. u. Pharmacol. Bd. XXXI. S. 214.
23. Spitzer, Verhandl. des Congresses f. innere Medicin. Karlsbad 1899. S. 528.
Derselbe, Pflüger's Archiv Bd. LXXVI. S. 192.
24. Likhatscheff, Ziegler's Beiträge zur pathol. Anatomie Bd. XX.
25. Schreiber und Zaudy, Pflüger's Archiv Bd. LXXIX. S. 53.
26. Mendelson, The American journal of the medical sciences. 1889.
27. Roloff, Virchow's Archiv Bd. XLIII.

XII.

Aus dem pharmakologischen Institut der Universität Breslau.

Einfluss des Kalkes auf das physiologische Verhalten gichtkranker Hühner.

Von

Privatdocent Dr. H. Klonka.

(Hierzu die Curven der vorstehenden Arbeit und 1 Abbildung.)

Es erscheint nicht auffallend, dass Hühner, die nur mit Fleisch ernährt werden, sehr gierig auf Körnerfutter und Kohlehydrate sind. Auch bei meinen Versuchshühnern (s. die vorstehende Arbeit) konnte ich diese Beobachtung machen, ausserdem nahm ich aber bei ihnen noch ein sehr starkes Verlangen nach Kalk wahr. Dieser Kalkhunger, der sich bei verschiedenen Gelegenheiten sehr deutlich zeigte, hätte vielleicht nur ein Verlangen nach Alkali sein können, das sich bei der sauren Fleischnahrung leicht erklären liesse. Indessen schien es mir doch wünschenswerth, einmal den Einfluss des Kalkes auf das physiologische Verhalten dieser mit Fleisch gefütterten und infolge dieser Ernährungsform, wie in der vorstehenden Arbeit geschildert, gichtkrank gewordenen Hühner festzustellen.

Die Hühner haben bekanntlich auch sonst bei normaler Ernährung eine Neigung, Kalk, wie sie ihn finden, zu verzehren. Ich wählte daher eine Form des Kalkes, in der die Hühner ihn auch sonst geniessen und gab den Thieren neben ihrer Ration von 75 g Fleisch zweimal täglich noch 5 g gepulverter Eierschalen, im Ganzen also pro Tag 10 g. Es war dies die Menge, welche, wie ich mich überzeugte, meine Hühner auch freiwillig innerhalb 24 Stunden zu sich nahmen. — Eierschalen bestehen bekanntlich fast vollkommen aus kohlen-saurem Kalk.

Das auffallendste Symptom, das sich nach Kalkzufuhr einstellte, war eine starke Vermehrung der ausgeschiedenen Exoremente. Ihre Menge stieg an manchen Tagen bis über 600 g. Auch der Durst war stark vermehrt, die Hühner tranken auffallend viel.

Eine weitere Aenderung trat in der Reaction der Excremente ein: während sie unter reiner Fleischfütterung stets sauer reagirten, waren sie jetzt alkalisch.

Sonst war in dem Verhalten der mit Fleisch und Kalk gefütterten Hühner klinisch nichts weiter zu bemerken. Auch irgend welcher Einfluss auf das Verhalten des Körpergewichts war, wie die Gewichtscurven 2, 9 und 10 auf Tabelle I (der vorstehenden Arbeit) zeigen, nicht wahrzunehmen. (Der Moment, von welchem an die Hühner neben dem Fleische Kalk erhielten, ist auf den Curven durch ein * bezeichnet.)

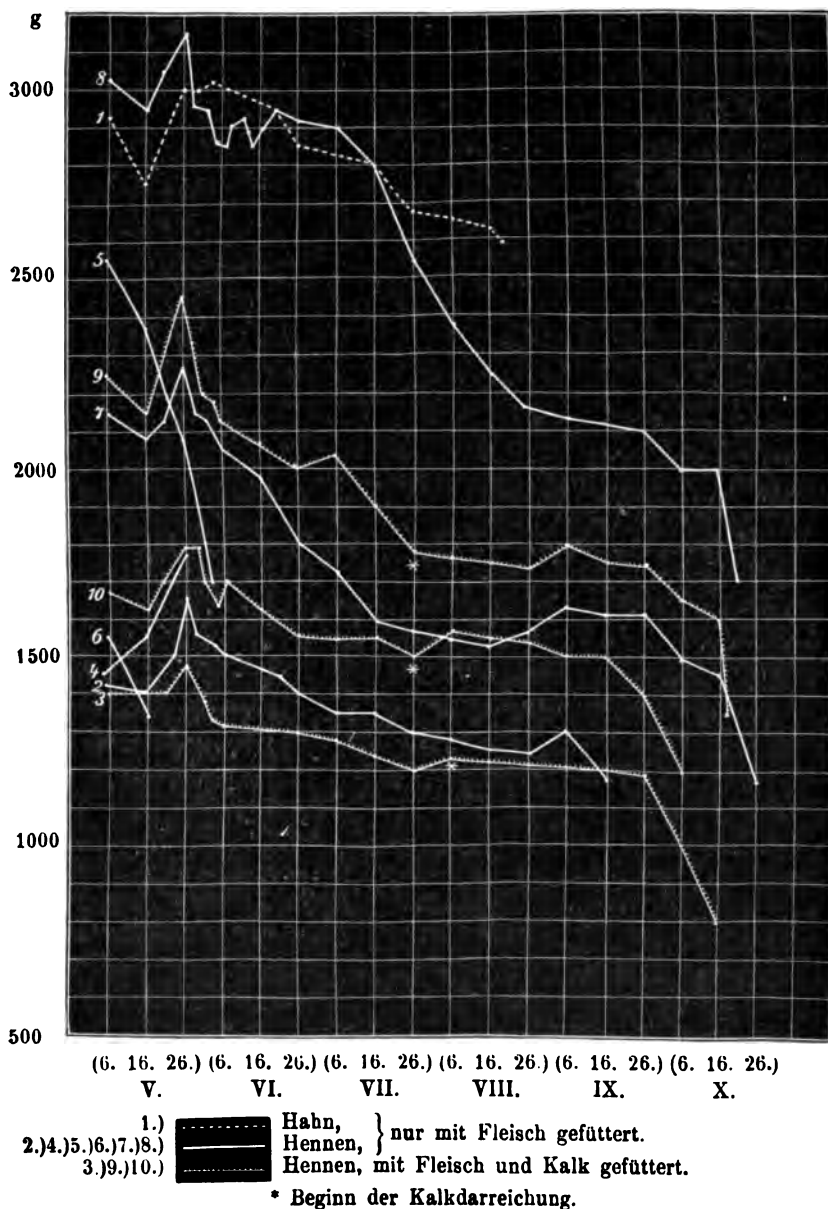


Einen auffallenden pathologisch-anatomischen Befund boten bei der Section drei von meinen fünf mit Kalk gefütterten Hühnern. Es zeigten sich nämlich unter

der Haut im Unterhautzellgewebe auf den Muskeln liegend an verschiedenen Körperstellen, zweimal an den Unterschenkeln in der Nähe der Kniegelenke, einmal auf den Muskeln der Schulter und besonders zahlreich auf den Brustmuskeln — weisse, harte, stecknadelkopf- bis hanfkorngrosse, platte, abgerundete Concremente. Die nebenstehende Figur ist die Abbildung eines eingetrockneten Präparates eines Kniegelenkes. Sie zeigt solche Concremente in ihrer natürlichen Lage auf den Muskeln, bezw. deren Ansätzen. Unter dem

Mikroskop erwiesen sich diese festen harten Körper als aus breiten, tafelförmigen (nicht nadelförmigen) Krystallen bestehend. Ihre chemische Untersuchung brachte das unerwartete Resultat, dass es sich um phosphorsauren Kalk handelte (charakteristische Niederschläge durch Molybdänsäure und Oxalsäure). — Es ist meines Wissens dies das erste Mal, dass eine Ausscheidung von Phosphaten in Form von Krystallen im lebenden thierischen Organismus innerhalb der Gewebe beobachtet wurde. Dieser so ausserordentlich auffallende Befund gewinnt noch mehr an Interesse, wenn man berücksichtigt, dass ich ihn dreimal in verschiedenen grosser Ausdehnung an Hühnern beobachten konnte, die ausser Fleisch (also einer Nahrung mit saurer Asche — vgl. die Unter-

suchungen von Weiske) grosse Mengen Kalk erhielten. Allerdings konnte ich bei zwei von den fünf mit Kalk gefütterten Hühnern diese Erscheinung nicht beobachten. Niemals aber sah ich sie bei



den acht anderen mit Fleisch gefütterten Hühnern, und auch sonst ist ein solcher Befund anscheinend nie gemacht worden. Es liegt daher die Vermuthung nahe, dass das Auftreten dieser Phosphatconcremente in irgend einem causalen Zusammenhang mit dem neben der (absonderlichen) Fleischnahrung dargereichten Kalk stehe. Irgend welche weitergehende Schlüsse lassen sich meines Erachtens aus dieser Thatsache noch nicht ziehen; doch hoffe ich durch weitere Untersuchungen über diesen Punkt noch mehr zu erfahren.

Der Stoffwechsel unter dem Einflusse der Kalkzufuhr wurde an den beiden Hühnern 9 und 10 untersucht, welche bereits zu den früheren Stoffwechseluntersuchungen gedient hatten. Sie hatten inzwisohen an Körpergewicht abgenommen (Nr. 9 von 2100 g auf 1800 g; Nr. 10 von 1620 g auf 1500 g), doch hielten sie sich während der 3 Versuchstage (vom 26. Juli bis 28. Juli) annähernd auf constantem Gewicht.

Die folgende Tabelle I giebt für die beiden Hühner die täglichen Durchschnittszahlen für die 3 Versuchstage in Grammen an, welche sich aus den täglichen Einzelanalysen ergaben. Die eingeklammerten Zahlen bedeuten die beobachteten Maxima und Minima. Zum Vergleich sind daneben die für diese beiden Hühner früher gefundenen Durchschnittszahlen aus der Tabelle II der vorstehenden Arbeit gesetzt.

TABELLE I.

Huhn		9		10	
Ausscheidungen	Nahrung	pro Tag 150 g Fleisch	pro Tag 150 g Fleisch + 10 g Eierschalen	pro Tag 150 g Fleisch	pro Tag 150 g Fleisch + 10 g Eierschalen
	Wasser	178,716	226,595 (195,765—284,933)	245,529	522,571 (247,092—665,770)
	Trocken- substanz	19,484	22,738 (12,235—29,413)	20,973	20,429 (13,350—24,030)
	Stickstoff	4,115	4,061 (2,753—5,818)	3,826	5,213 (2,219—7,065)
	Harnsäure	8,815	4,739 (4,173—5,390)	9,792	4,929 (3,331—6,125)

Die NH_3 -Ausscheidung wurde in einer besonderen dreitägigen Versuchsreihe gemessen. Die aus den gewonnenen Zahlen pro Tag berechneten durchschnittlichen NH_3 -Werthe sind in der folgenden Tabelle II zusammengestellt. Auch hier sind zum Vergleich die Zahlen aus Tabelle III der vorstehenden Arbeit beigelegt.

TABELLE II.

Huhn	9		10	
Nahrung	pro Tag 150 g Fleisch	pro Tag 150 g Fleisch + 10 g Eierschalen	pro Tag 150 g Fleisch	pro Tag 150 g Fleisch + 10 g Eierschalen
ausgeschie- denes NH ₃	0,257	< 0,312	0,355	< 0,304

Das Auffallendste an den obigen Zahlen ist die grosse Vermehrung des Gewichtes der Excremente. Ihre Trockensubstanz hatte im Mittel sich nur wenig verändert: von 19,484 g, bezw. 20,973 g täglich auf 22,738 g, bezw. 20,429 g. Die Trockengewichte waren indessen an den 3 Versuchstagen verschieden, so dass sie gesondert zu betrachten sind. Sie betrugen bei

	Huhn 9	Huhn 10
am 1. Tage	12,235 g	13,350 g
am 2. Tage	26,567 g	24,030 g
am 3. Tage	29,413 g	23,908 g

Man sieht hieraus, dass unter Kalkdarreichung auch die Trockensubstanz der Excremente vermehrt ist, dass aber diese Erhöhung der Trockengewichte am 1. Versuchstage, dem 1. Tage, an welchem die Hühner überhaupt Kalk bekamen, noch nicht eingetreten ist. Es findet also in den ersten 24 Stunden eine Retention des dargereichten Kalkes statt. Denn auch die spätere Vermehrung des Trockengewichtes ist wohl zum grössten Theil durch die täglich dargereichten Eierschalen bedingt.

Die enorme Vermehrung des Gesamtgewichtes der Excremente, an manchen Tagen bis über 650 g, ist wesentlich eine Vermehrung des ausgeschiedenen Wassers, wie auch aus Tabelle IV hervorgeht. Dass infolgedessen die Hühner in diesen Tagen auffallend viel tranken, ist oben schon vermerkt.

Was die chemische Zusammensetzung der Excremente anlangt, so ist die Stickstoffausscheidung fast unverändert, auffallend aber ist die bedeutende Verringerung der ausgeschiedenen Harnsäure: sie sank an manchen Tagen bis auf 3,331 und betrug im Maximum 6,125 g, während sie in der Zeit vor der Kalkdarreichung (s. Tabelle I der vorstehenden Arbeit) bei denselben Hühnern nur einmal bis auf 6,360 g pro Tag sank, an anderen Tagen aber über 10 g, bei Huhn 10 am 4. Tage sogar 11,106 g erreichte.

Der in den Excrementen ausgeschiedene Stickstoff war also nur zum kleinen Theil darin als Harnsäure enthalten. Es mussten andere stickstoffhaltige Bestandtheile in vermehrter Menge sich in den Excrementen befinden. Das Nächstliegende war, die Ammoniakaus-

scheidung zu messen. Nach den Untersuchungen von Abel und Muirhead¹⁾ wird beim Säugethier nach Kalkzufuhr ebenso wie nach der Darreichung anderer Alkalien die Ammoniakausscheidung im Harn verringert, und auch bei der Gans hatte Minkowski²⁾ in einem Versuch, in welchem er grosse Mengen von Natriumbicarbonat eingab, in dem stark alkalischen Harn die ausgeschiedene Ammoniakmenge verringert gefunden. Ich musste daher auch bei meinen Hühnern auf die Kalkdarreichung eine Abnahme der Ammoniakausscheidung erwarten.

Es war von vornherein klar, dass ich bei meinen Untersuchungen starke Verluste an Ammoniak erlitt. Ich musste durch mehrere Stunden die Excremente, welche, wie ich mich wiederholt überzeugte, schon mit alkalischer Reaction aus der Cloake entleert wurden, in einem untergestellten Gefässe sammeln. Dabei konnte also Ammoniak in die Luft entweichen; es musste abgegeben werden, da ja die Excremente dieser kalkgefütterten Hühner grosse Mengen Kalk enthielten. Ueber die frischgelassenen Excremente aufgehängte Streifen befeuchteten rothen Lackmuspapiers färbten sich auch schon innerhalb einer halben Stunde blau, und in einer Schale mit Normalschwefelsäure, welche ich unter einem darüber gestülpten Holzkasten etwas über der Schale mit den frischgelassenen Excrementen aufstellte, konnte ich in 24 Stunden über 5 cg Ammoniak auffangen. — Es waren offenbar aus den Excrementen, die ich zur Ammoniakbestimmung verwandte, schon sehr beträchtliche Mengen Ammoniaks entwichen. Trotzdem fand ich, wie Tabelle II zeigt, nach Kalkzufuhr nicht weniger Ammoniak als vorher bei reiner Fleischfütterung.

Das thatsächlich ausgeschiedene Ammoniak muss also als erheblich vermehrt gelten und auch die gefundenen Stickstoffzahlen in Tabelle I sind als etwas zu klein angegeben zu betrachten.

Wir sehen also in den Excrementen fleischgefütterter Hühner nach Kalkdarreichung Ammoniak und Gesamtstickstoff vermehrt, die Harnsäure um 40—50 Proc. verringert.

Es ist schwer, eine Deutung dieses auffallenden Verhaltens zu geben.

Von Abel und Muirhead²¹⁾ wurde die Thatsache festgestellt, dass im Menschen- und Hundeharn nach Einnahme grösserer Mengen von Kalk in reichlichem Maasse Carbaminsäure ausgeschieden wird.

1) Abel und Muirhead, Archiv f. experiment. Pathol. u. Pharmakol. Bd. XXXI. S. 15.

2) Minkowski, Archiv f. experiment. Pathol. u. Pharmakol. Bd. XXI. S. 39.

Der Organismus bildet den leicht löslichen carbaminsauren Kalk, um sich seines Kalküberschusses zu entledigen. Die wenig haltbare Carbaminsäure zerfällt aber sehr schnell in Ammoniak und Kohlensäure, welche letztere Abel und Muirhead im Harn auch im freien Zustande nachweisen konnten. Da in den Excrementen meiner kalkgefütterten Hühner neben der Ammoniakvermehrung sich auch freie Kohlensäure nachweisen liess¹⁾, so wäre es möglich, dass auch der Hühnerorganismus Carbaminsäure oder eine sehr ähnliche stickstoffhaltige organische Säure bei reichlicher Kalkzufuhr bildet. Das stickstoffhaltige Material für diese Säure müssten diejenigen Verbindungen liefern, aus denen normaler Weise im Vogelorganismus auf synthetischem Wege Harnsäure gebildet wird. So wäre auch die auffallende Verringerung der Harnsäureausscheidung nach Kalkdarreichung erklärt. Wir hätten es in diesem Falle mit einer ausserordentlich starken Beeinflussung des gesammten Stickstoffhaushaltes im Organismus durch den dargereichten Kalk zu thun.

Es liegt nahe, die Frage aufzuwerfen, ob auch im Organismus der Säugethiere, namentlich des Menschen, etwas Aehnliches nach Kalkdarreichung zu beobachten sei. Wir besitzen in der neueren Litteratur einige sehr ausführliche Untersuchungen über das Verhalten des menschlichen Stoffwechsels unter dem Einflusse darge-reichten Kalkes.

Bekanntlich hat vor etwa 3 Jahren v. Noorden²⁾ gezeigt, dass beim Menschen nach Kalkeinfuhr die Phosphorsäureausscheidung im Harn verringert und namentlich das mit starkem Aussalzungsvermögen für Harnsäure behaftete Mononatriumphosphat vermindert wird. Da zugleich auch der Harn selbst durch grosse Mengen von Kalksalzen nicht seine saure Reaction verliert, so empfahl v. Noorden den Kalk zur Therapie der harnsauren Diathese. Auf seine Veranlassung wurden damals von J. Strauss³⁾ und Herxheimer⁴⁾ Untersuchungen über die Beeinflussung des menschlichen Stoffwechsels durch Kalkdarreichung vorgenommen. Es sind dies im Ganzen drei Untersuchungsreihen, eine von Herxheimer und zwei von Strauss, aus denen Folgendes zu ersehen ist:

Die Stickstoffausscheidung zeigt bei Strauss unter dem Kalk-

1) CO₂-freie, durch Kalilauge gesaugte Luft wurde erst durch die Excremente, dann durch Barytwasser geführt. Letzteres zeigte sofort starke Trübung.

2) v. Noorden, Verhandlungen des Congresses für innere Medicin. Wiesbaden 1896.

3) J. Strauss, Zeitschrift für klinische Medicin Bd. XXXI. S. 493.

4) Herxheimer, Berliner klinische Wochenschrift 1897. S. 823.

gebrauch eine leichte Verringerung, bei Herzheimer erscheint die Stickstoffbilanz durch Kalkzufuhr nicht wesentlich beeinflusst.

Dasselbe gilt von dem Verhalten der Alloxurbasen in den Tabellen von Strauss.

Die durchschnittliche tägliche Harnsäureausscheidung wird von Herzheimer wie folgt angegeben:

in der 1. Periode (ohne Kalk)	0,8188 g
" " 2. " (täglich 15—21 g Calc. carb.)	0,7191 g
" " 3. " " 6 g " "	0,7826 g

Man sieht also eine Verringerung der durchschnittlichen Harnsäureabgabe während der Periode der Kalkdarreichung. Dieselbe Abnahme der täglichen (durchschnittlichen) Harnsäureausscheidung um 12 bzw. 13 Proc. unter dem Einflusse der Kalkzufuhr zeigt die Tabelle I von Strauss. Tabelle II dieses Autors weist diesen Abfall gegenüber den ersten Versuchstagen, an denen der Patient keinen Kalk bekam, nicht auf. Indessen war, wie Strauss selbst angiebt, und wie auch aus der Phosphorsäureausscheidung hervorgeht, der Stoffwechsel des Patienten während dieser Zeit sicher kein normaler, kann also zum Vergleich nicht herangezogen werden. Der Wiederanstieg der mittleren Harnsäureausscheidung aber nach Aufhören der Kalkzufuhr (um 4—6 Proc.) zeigt die Tabelle II von Strauss ebenso wie seine Tabelle I.

Es wäre unstatthaft, aus diesen drei vorliegenden Untersuchungen bereits den Schluss zu ziehen, dass auch beim Menschen, ebenso wie es nach meinen Versuchen bei den fleischgefütterten Hühnern der Fall zu sein scheint, nach Kalkdarreichung die Harnsäureausscheidung sinkt. Doch erscheint die Annahme, man könne durch Kalkdarreichung beim Menschen die Ausscheidung der Harnsäure vermindern, sehr sympathisch bei Berücksichtigung der wenig bekannten Thatsache, dass die Mineralwässer, die von jeher gegen Gicht und harnsaure Diathese verwandt werden, sich fast sämtlich unter den Quellen ihrer Gruppe durch den grössten Kalkgehalt auszeichnen, dass man also bei Darreichung aller dieser Mineralwässer auch stets eine verhältnissmässig grosse Menge Kalk zuführt.

Indessen wurde ich doch im weiteren Verlauf meiner Untersuchungen zu einer ganz anderen Annahme gedrängt.

Wäre die von mir beobachtete Verminderung der Harnsäureausscheidung bei meinen kranken Hühnern ein Vortheil für die Thiere, so konnte in Frage kommen, ob etwa unter dem Einfluss des Kalkes die Wiederherstellung der im Organismus zerstörten Harnsäure gehemmt wird und statt dessen der Stickstoff in Form von Ammoniak,

Carbaminsäure etc. ausgeführt wird, oder es hätte vielleicht eine Verminderung der ursprünglichen Harnsäureproduction stattfinden können u. s. w. Bevor ich aber Veranlassung hatte, dies zu untersuchen, lag mir daran, festzustellen, wie denn Hühner die reine Fleischkost vertragen, wenn ihnen gleichzeitig Kalk gereicht wird. Doch, wie auch schon aus den Gewichtscourven auf Seite 209 zu ersehen ist, machte die Erkrankung der fleischgefütterten Hühner regelmässige Fortschritte, auch wenn sie Kalk erhielten, und auch Hühner, welche vom ersten Tage der Fleischfütterung an Kalk erhielten, erkrankten und gingen ganz ebenso zu Grunde, wie die Hühner ohne Kalk.

Ich suchte daher nach einer anderen Deutung der oben mitgetheilten auffallenden Ergebnisse der chemischen Untersuchung der Excremente. Diese zeigten nämlich bei genauer Beobachtung ein etwas anderes Aussehen, als die Excremente der Hühner, welche keinen Kalk erhielten. Die oben geschilderten dunklen, wurstförmigen Partikel, welche aus dem Darm stammen, waren bei den mit Kalk gefütterten Hühnern fester, nicht so gelatinös schleimig wie in den Excrementen der anderen Hühner. Eine genauere, auch mikroskopische Untersuchung dieses „Darmkothes“ zeigte nun, dass dieser bei den Hühnern, die Kalk erhielten, zum grossen Theil aus reinem, unverdaulichem Fleisch bestand, während der Darmkoth der nur mit Fleisch gefütterten Hühner nur verhältnissmässig wenig unverdautes Fleisch enthielt, zum grössten Theil aber aus schwarzbraunen, schmierigen Massen zusammengesetzt war. Es war also möglich, dass der im Magen und Darm befindliche Kalk in irgend welcher Weise die Verdauung des als Nahrung aufgenommenen Fleisches erschwerte, dass dieses also zum Theil, ohne ausgenützt zu werden, unverändert den Darm verliess. War dies der Fall, so mussten die Analysen der Excremente, in denen ja Harn und Darmfäces gemeinsam enthalten sind, keine Veränderung im Gesamtstickstoff aufweisen. Wohl aber mussten die durch den Harn ausgeschiedenen stickstoffhaltigen Verbindungen, welche nur aus dem resorbirten Stickstoff entstehen, verringert sein, in erster Linie die Harnsäure.

Auf diese Weiso wäre also eine einfache Erklärung für die von mir gefundene Verringerung der Harnsäure gegeben. Aber auch die beobachtete Vermehrung der Ammoniakausscheidung kann auf diese Weise erklärt werden.

Wie Drechsel¹⁾ nachgewiesen hat, ist die Carbaminsäure ein

1) Drechsel, Journal für praktische Chemie Bd. XVI.

Produkt der Oxydation stickstoffhaltiger organischer Substanzen in alkalischer Lösung. Die Bedingungen zu ihrer Bildung waren also in dem eiweissreichen Darminhalt bei der durch den Kalk bedingten stark alkalischen Reaction gegeben. Die Kohlensäure konnte auch ganz abgesehen von der zur Verfügung stehenden Körper- CO_2 im Magendarmkanal aus dem kohlensauren Kalk der aufgenommenen Eierschalen abgespalten werden. Jedenfalls erklärt sich die von mir beobachtete vermehrte Ammoniakausscheidung sowie das Auftreten freier Kohlensäure in den Excrementen auf diese Weise leicht, wenn wir den Ursprungsort beider nicht in den Harn, sondern in den Darminhalt verlegen.

Dass thatsächlich die Anwesenheit grösserer Mengen Kalk im Magendarmkanal einen derartigen Einfluss auf die Verdauungsvorgänge ausüben kann, dafür scheinen einige Beobachtungen am Menschen zu sprechen. So erscheint in der oben citirten Versuchsreihe von Herxheimer zwar der gesammte, im Harn und Koth ausgeschiedene Stickstoff unter Kalkdarreichung im Wesentlichen unverändert, aber in dem Verhältniss des Harnstickstoffs zum Kothstickstoff ist eine Veränderung zu sehen derart, dass ein grösserer Antheil des Stickstoffs im Koth ausgeschieden wird als zu der Zeit, in welcher der Patient keinen Kalk erhielt.

Jedenfalls ist es möglich, dass auch beim Menschen wie bei den Hühnern in grösserer Menge dargereichter Kalk einen ungünstigen Einfluss auf die Verdauung namentlich der Albuminate ausübt.

Breslau, Januar 1900.

XIII.

Arbeiten aus dem Laboratorium für experimentelle Pharmakologie
zu Strassburg.

152. Ueber die Ursachen der Gewöhnung an Morphin.

Von

Edwin S. Faust, Dr. phil. et med.,
I. Assistenten des Institutes.

Die vorliegenden Untersuchungen sollen einen Beitrag zur Entscheidung der Frage liefern, in welcher Weise die Gewöhnung des Organismus an das Morphin zu Stande kommt. Zur Entscheidung der Frage nach den Ursachen der Gewöhnung an Gifte, sind die bisher noch unbekannten, toxisch wirkenden Körper, welche durch Bakterien erzeugt werden, nicht geeignet. Es ist vielmehr geboten, Versuche über diese Frage mit ganz bekannten, chemisch reinen giftigen Substanzen auszuführen.

Von diesem Standpunkt aus haben denn auch in letzter Zeit verschiedene Forscher¹⁾ den Versuch gemacht, als Hilfsmittel für die Erklärung der erworbenen Immunität, die Gewöhnung an bekannte giftige Alkaloide und andere giftige, genau charakterisirte Substanzen, heranzuziehen.

Die Gewöhnung an das Opium ist eine seit alter Zeit bekannte Thatsache; authentisch nachgewiesen ist der Gebrauch desselben als Genussmittel jedoch erst zu Anfang des 16. Jahrhunderts. Barbosa²⁾ spricht im Jahre 1511 von dieser Droge als wichtigem Einfuhrgegenstand des Hafens von Calicut in Vorderindien und Pires, ein portugiesischer Apotheker, schreibt (1516) aus dem südindischen Hafen

1) Stark, Untersuchungen über die Gewöhnung des thierischen Organismus an Gifte und über die Wirkung des Isonitrils auf den thierischen Organismus. Inaug.-Diss. Erlangen 1887. — Schlegel, Ueber Gewöhnung an Gifte. Inaug.-Diss. Berlin 1892. — Lewin, Beiträge zur Lehre von der natürlichen Immunität gegen Gifte. Deutsche med. Wochenschrift. Nr. 24, 40, 44, 1898. Nr. 3, 1899. — Gioffredi, Recherches ultérieures sur l'immunisation pour la morphine. Archives italiennes de Biologie. Tome XXX, Fasc. III. p. 398. 1899.

2) Hanbury and Flückiger, Pharmacographia. A History of the principal drugs of vegetable origin. p. 41. London 1874.

Cochin, dass Opium von den Reichen viel gegessen werde. Prosper Alpinus (1553—1617), der in den Jahren 1580—1583 eine Reise nach Aegypten unternahm, berichtet, dass in der Nähe von Theben Opium oder Meconium gewonnen werde, und erzählt auch von an den Genuss des Opiums gewöhnten Menschen.¹⁾

Während Flückiger und Hanbury (loc. cit. S. 42) die Verbreitung des Opiumgenusses in Indien auf die Ausdehnung des Islam nach Osten zurückführen wollen, hält v. Bibra²⁾ das Umgekehrte für das Wahrscheinlichere. Er sagt darüber folgendes: „Kaum ist sein (des Opiums) Gebrauch als Berausungsmittel ursprünglich in der Türkei und Persien üblich gewesen. Das christliche Europa stand immerhin in einigem Verkehr mit jenen Ländern, und Notizen über eine so auffallende Sitte wären sicher von den abendländischen Schriftstellern aufgezeichnet worden und bis zu uns gelangt. Das Haschisch wird zu Zeiten der Kreuzzüge erwähnt, nicht aber das Opium; gegen Ende des 16. Jahrhunderts indessen war es in der europäischen Türkei bereits ziemlich verbreitet. Vielleicht sind die Muhamedaner erst durch ihre Eroberungen in Indien mit der Anwendung des Opiums als Berausungsmittel bekannt geworden, denn es scheint fast, als habe man dort schon längst sich dessen in dieser Weise bedient, und noch heute ist bei manchen der dortigen Völkerstämme das Opium stark in Gebrauch.“

Aus den Reisebeschreibungen von Garzia ab Horta, Prosper Alpinus, Chardin, Little und anderen wissen wir von dem gewohnheitsmässigen Gebrauch des Opiums bei den verschiedensten Völkern. Die Opiophagie ist auch heute noch in Indien, Persien, der Türkei, auf Java und in China eine weit verbreitete Sitte, wenn auch in letzterem Lande das Opium mehr geraucht als gegessen wird. Gleichgültig ist es, auf welche Weise die Aufnahme des Opiums in den Organismus geschieht; eine Gewöhnung tritt in den allermeisten Fällen³⁾ bald ein, und führt dann zum Verbrauch von immer grösseren Mengen. Der Opiumraucher muss die anfänglich genommene Menge sehr bald steigern, wenn er die zuerst erzielten Wirkungen auch später hervorrufen will. Ein alter Opiumraucher nimmt

1) Vgl. Richard Mead. M. D. A mechanical Account of Poisons. p. 262. London 1747.

2) Die narkotischen Genussmittel und der Mensch. Von Dr. Ernst Freiherrn von Bibra. Nürnberg 1855. S. 195.

3) Bei manchen Individuen hat man eine auffallende Idiosynkrasie gegen Opium und Morphin beobachtet. Vgl. Taylor, Die Gifte. Deutsche Uebersetzung von Seydeler. Köln 1863. Bd. III. S. 56.

schliesslich täglich das Hundertfache¹⁾ der Menge, mit welcher er angefangen hat.

Auch auf die Länder des Occident hat sich das Laster der Opio-
phagie verbreitet; in Amerika ist das zunächst auf die chinesische
Immigration nach Californien zurückzuführen, von wo aus sich dann
die Sitte des Opiumrauchens auch schnell nach dem Osten der Ver-
einigten Staaten verbreitet hat.²⁾ Unabhängig von chinesischem Ein-
fluss hat aber in Frankreich³⁾, und besonders in England, wo man
sich des „Laudanum“ (Tinctura opii simplex = Tinct. thebaica) mit
Vorliebe bedient, der gewohnheitsmässige Gebrauch des Opiums viele
Opfer gefordert. Ich erinnere nur an die bekannten Fälle des Dr.
Madden, Coleridge und de Quincey, wclch letzterer bis zu
8000 Tropfen Opiumtinctur täglich genommen haben soll. Whalley⁴⁾
erzählt von einer Dame, die jahrelang täglich 30—36 g Opium nahm.
Coleridge und de Quincey haben ihre Leidensgeschichten in
ihren Schriften eingehend beschrieben.

Dass auch Kinder, welche gegen Opium und Morphin im all-
gemeinen sehr empfindlich sind, sich an diese Stoffe gewöhnen
können, geht aus den von Grainger⁵⁾ mitgetheilten Thatsachen
hervor. Derselbe hat nachgewiesen, dass in den englischen Fabrik-
districten Kindern bald nach der Geburt, von den Müttern oder
Wärterinnen, kleine Dosen Laudanum gegeben werden, um sie zur
Ruhe zu bringen, resp. einzuschläfern. Die Kinder gewöhnen sich
an das Mittel, so dass sie bald 15—20 Tropfen der Tinctur vertragen,
eine Menge, die bei anderen normalen, nicht gewöhnten Kindern
gleichen Alters sicherlich tödtlich sein würde.

Soweit mir bekannt, hat man sich mit der Frage nach dem
Schiicksal der Opiumbestandtheile im Thierkörper nach Einverleibung
von Opium nicht beschäftigt.

Während beim Opium die Aufnahme in den Organismus immer
durch den Verdauungstractus geschieht, ist für den in erster Linie
für seine Wirkung in Betracht kommenden Bestandtheil desselben,
das Morphin, zur Erreichung dieses Zieles eine weitere Möglichkeit

1) v. Bibra, loc. cit. S. 210.

2) Vgl. Kane. Opium Smoking. New-York 1882. Dasselbst auch zahlreiche
statistische Angaben.

3) Dalbanc, Essai sur quelques accidents produits par la morphine.
Thèse. Paris 1877.

4) Whalley, Confessions of a laudanum-drinker. The Lancet. V. II. p. 35.
London 1866.

5) Vgl. Husemann, Handbuch der Toxikologie. S. 596. Berlin 1862.

gegeben. Nachdem durch Wood¹⁾ (1817—1884) die subcutane Applicationsweise der Arzneimittel eingeführt war, und das Morphin im Handel zu haben und ohne grosse Umstände erhältlich war, dauerte es nicht lange, bis man sich in den weitesten Kreisen der neuen Methode der subcutanen Injection allgemein bediente; und da die schmerzstillenden und andere angenehmen Wirkungen des Morphins vom Gebrauch des Opiums her sattem bekannt waren, kam das Morphin nunmehr an Stelle des Opiums in den meisten Fällen zur Verwendung. In Deutschland verdankt die subcutane Morphin-injection ihre rasche Verbreitung wohl hauptsächlich den günstigen Erfahrungen und Erfolgen, die man damit an Schwerverwundeten in dem Krieg vom Jahre 1866 gemacht hat.²⁾

Die rascher eintretende, ersuchte Wirkung des Morphins beim Einspritzen unter die Haut im Vergleich zur Aufnahme per os gab einen weiteren Grund ab für die Bevorzugung der genannten Applicationsweise und so wurde denn sehr bald das Morphin, infolge der erwähnten Umstände, ein populäres Mittel. Durch diese Popularität und durch das Verschulden der Aerzte, die ihren Patienten die Spritze und Lösung zum eigenhändigen und eigenmächtigen Gebrauch überliessen, sowie durch die rasch eintretende Gewöhnung an das Morphin, entstand die Krankheit, die wir als „Morphiumsucht“ oder „Morphinismus“ bezeichnen.

Sehr zeitig wurde seitens der Aerzte vor dem Missbrauch der Morphininjectionen gewarnt. So berichtete Allbutt³⁾ (1870) über qualvolle Entwöhnungserscheinungen und Laehr⁴⁾ im psychiatrischen Verein in Berlin (Juni 1871) über einen Fall von Morphinismus bei einer Frau, die von einem gewissenlosen Chirurgen im Jahre 1867 nach einer Operation (Dammriss) häufig Morphin subcutan erhielt, um ihr die unbequeme, für die Heilung günstige Lage zu erleichtern. Es trat rasch Gewöhnung an das Morphin ein, so dass die betreffende Patientin in eine Anstalt verbracht werden musste. Laehr warnt daher dringend vor dem Missbrauch der subcutanen Morphininjection.

Für die Verbreitung der Krankheit sind in vielen Fällen die dem Missbrauch des Morphins Ergebenen, die „Morphinisten“, wie man sie genannt hat, verantwortlich, indem sie andere Individuen

1) Alexander W. Wood, On a new method of introducing medicines into the system, more especially applicable to painful local nervous affections. Edinburgh Med. and Surg. Journal. 1855. Pravaz hatte die von ihm (1830) erfundene Spritze zu anderen Zwecken angewendet.

2) Vgl. Levinstein, Die Morphiumsucht. Berlin 1877.

3) Allbutt, The Practitioner. 1870. p. 327.

4) Laehr, Allg. Zeitschrift f. Psychiatrie Bd. XXVIII. S. 349. 1872.

zum Gebrauch des Mittels verleiten. Für die heutige Verbreitung dieses Uebels spricht schon die grosse Anzahl der Entziehungs- oder Entwöhnungsanstalten.

Am meisten Opfer fordert der Morphinismus unter den gebildeten Ständen; und unter diesen wird, aus leicht ersichtlichen Gründen, ein grosser Procentsatz von Aerzten gebildet.

Die gegen das Opium und Morphin erworbene Immunität ist niemals eine absolute. Durch zu rasch gesteigerte Gaben, durch eine die vorhergehende um eine zu grosse Menge übersteigende Dosis, geht auch das an dieses Mittel gewöhnte Individuum zu Grunde. Solche Fälle sind in der Literatur verzeichnet ¹⁾. Ich erwähne hier nur noch einige Angaben über die höchsten, bekannten Mengen, welche von Gewöhnten noch vertragen wurden.

Husemann ²⁾ berichtet über eine an Carcinoma uteri leidende Frau, die täglich 20 Gran = 1,20 g Morphin erhielt und über einen von Credé beschriebenen Fall, wo 52 Gran = 3,12 g essigsäures Morphin pro die gereicht wurden.

v. Boeck ³⁾ schreibt: „Ich kenne mehrere Collegen, welche bis zu einem Gramm Morphium muriaticum und noch mehr, ja selbst bis zu 4,0 g pro die gelangten.“

Nach Lewin ⁴⁾ ist die höchste Menge, die (nach gedruckten Mittheilungen) bisher in 24 Stunden genommen wurde, 5,5 g Morphinsalz.

Fragen wir nun nach den Ursachen dieser Gewöhnung an das Morphin, nach dem Wesen derselben und worin sie besteht, so ist zunächst daran festzuhalten, dass die Wirkungen dieses Alkaloids das Centralnervensystem und den Darm betreffen, und dass die Wirkungen bei der Gewöhnung nicht ausbleiben, sondern nur erst nach grösseren Gaben eintreten.

Die Gewöhnung an Morphin kann in zweierlei Weise zu Stande kommen:

- I. Es kann eine Abstumpfung des Nervensystems gegen die Wirkung desselben stattfinden, so dass eine gegebene Menge des Giftes nicht mehr im Stande ist, denselben Grad der

1) Ludlow, British med. Journal. July 7. 1866. — Th. Husemann bei Maschka: Handbuch der gerichtlichen Medicin Bd. II. S. 408. Tübingen 1882.

2) Husemann, Handbuch der Toxikologie. S. 596. Berlin 1862.

3) v. Boeck, Ziemssen's Handbuch der spec. Pathologie und Therapie Bd. XV. Handbuch der Intoxicationen. 2. Auflage. S. 551—552. Leipzig 1880.

4) Lewin, Die Nebenwirkungen der Arzneimittel. 3. Auflage. S. 102. 1899.

Wirkung wie früher hervorzurufen. Diese tritt nur nach grösseren Gaben ein und in verschiedenem Grade.

II. Der Organismus gewinnt allmählig die Fähigkeit, das Morphin durch Umwandlung oder Zerstörung unwirksam zu machen.

Zur Entscheidung dieser Fragen habe ich Versuche in der Weise ausgeführt, dass ich Hunden längere Zeit hindurch bestimmte Mengen von Morphin einverleibte und dann das unverändert aus dem Organismus ausgeschiedene Morphin quantitativ bestimmte.

Wenige Jahre nach der Entdeckung des Morphins durch Serturner (1817) machte sich schon durch den Fall Castaing (1823) in Paris (vermuthliche Vergiftung durch Morphin) das Bedürfniss nach genauen Methoden zur Auffindung und Identificirung des Alkaloids in thierischen Geweben und Excretionen geltend; und hieran schloss sich denn die Frage nach dem Schicksal des Morphins im thierischen Organismus an.

Orfila¹⁾ hat als erster, angeregt durch den oben erwähnten Giftmordprocess, Versuche zur Lösung dieser Frage angestellt. Er arbeitete nach der von Lassaigne²⁾ beschriebenen Methode und gab an, dass das Morphin im Blute und in den Secretionen sich nur zu einer bestimmten Zeit im Verlauf der Vergiftung fände. Die von Robinet³⁾ gefundenen Reactionen des Morphins, Rothfärbung mit Salpetersäure, Blaufärbung mit Eisenchlorid, benutzte Orfila zum Nachweis desselben. Lassaigne selbst konnte nach seiner Methode im Blut eines Hundes 12 Stunden nach der intravenösen Injection von 36 Gran essigsäuren Morphins, und bei einem Pferd $\frac{3}{4}$ Stunden nach intravenöser Injection von 30 Gran, im Blute dieser Versuchsthiere kein Morphin nachweisen. Jedoch gelang ihm der Nachweis des Giftes im Blut, als er 10 Minuten nach der Injection den Thieren eine Blutprobe entnahm.

Aus diesen Versuchen schloss Lassaigne, dass das Morphin entweder im Blute sehr schnell eine Zersetzung erleide, oder sehr bald ausgeschieden werde.

Im Jahre 1851 trat Stas⁴⁾ mit seiner Ausschüttelungsmethode

1) Orfila, Allgemeine Toxikologie. (Kühn.) 1830. Bd. II. S. 46.

2) Lassaigne, Journal de Pharmacie. Avril. 1824.

3) Robinet, Sur l'emploi des sels neutres dans les analyses végétales, et application de cette méthode à l'opium. Journal de Chimie médicale T. I. p. 366—367. 1825.

4) Stas, Bulletin de l'Académie de Médecine de la Belgique. T. IX. p. 304. 1851 und Liebig's Annalen Bd. LXXXIV. S. 379. 1852.

zur Isolirung von Alkaloiden an die Oeffentlichkeit. Die Anregung zur Ausarbeitung dieses Verfahrens von Seiten Stas' gab der berühmte Vergiftungsfall Bocarmé (1850) in Belgien¹⁾, wobei es sich um den Nachweis von Nicotin handelte.

Zum Nachweis des Morphins wurde die Stas'sche Methode zuerst von Uslar und Erdmann²⁾ (1861) angewandt. Sie benutzten zur Ausschüttelung den Amylalkohol. Aus dem Magen und Darm eines Kaninchens, welches 0,3 g Morphin in Form des salzsauren Salzes erhalten hatte, konnten sie das Alkaloid wieder gewinnen und mittelst concentrirter Schwefelsäure, welche eine sehr geringe Menge Salpetersäure enthielt (Erdmann'sches Reagens) identificiren. Im Harn und im Blut konnten 3½ Stunden nach der Verabreichung des Giftes nur Spuren von Morphin mittelst dieser Reaction nachgewiesen werden. Auch im Gehirn und Rückenmark war kein Morphin zu finden. Erdmann schliesst aus diesen Resultaten auf eine Zersetzung des Morphins im Organismus.

Auch A. Cloëtta³⁾, der nach derselben Methode den Harn eines täglich 0,36–0,42 g Morphinumacetat nehmenden Individuums untersuchte, fand in demselben keine Spur des Giftes wieder, und nimmt eine Zersetzung des Morphins im Organismus an.

Hingegen fand Kauzmann⁴⁾ bei seinen Versuchen an Katzen, Hunden und Menschen im Harn und in verschiedenen Organen immer leicht nachweisbare Mengen von Morphin. Zum Nachweis des Alkaloides benutzte er die Reactionen von A. Husemann⁵⁾ und von Fröhde⁶⁾. Indessen macht Kauzmann keine Angaben über die Menge des auf diesem Wege ausgeschiedenen Morphins.

Auf die Möglichkeit der Ausscheidung des letzteren durch die

1) Tardieu, *Étude médico-légale et clinique sur l'empoisonnement*. Paris 1867. p. 796.

2) Uslar und Erdmann, *Annalen der Chemie und Pharmacie* Bd. CXVIII–CXX. S. 121. 1861. Erdmann, ebenda. S. 1898.

3) A. Cloëtta, Ueber das Auffinden von Strychnin im thierischen Körper. *Virchow's Archiv* Bd. XXXV. S. 376. 1866.

4) Kauzmann, Beiträge für den gerichtlich-chemischen Nachweis des Morphins und Narkotins in thierischen Flüssigkeiten und Geweben. Inaug.-Dissert. Dorpat 1868.

5) Morphin giebt mit concentrirter H_2SO_4 und wenig Salpetersäure oder Kaliumnitrat eine blutrothe Färbung. Husemann, *Zeitschrift f. analyt. Chemie* Bd. III. S. 149. 1864 und Bd. XV. S. 103. 1876.

6) Fröhde's Reagens, Natrium-Molybdat gelöst in concentrirter Schwefelsäure, giebt mit Morphin eine violett-roth gefärbte Lösung, nach und nach in grün übergehend.

Fäces, wiess dieser Autor hin, unterliess jedoch die Untersuchung derselben.

Sieben Jahre später untersuchte dann Vogt¹⁾ die Fäces eines Morphinisten und fand darin bedeutende Mengen von Morphin.

Zu einem gleichen Resultate wie Vogt kam unter Heger's Leitung Jacques²⁾ in Brüssel, indem er im Harn eines Morphinisten mittelst der von Otto-Dragendorff modificirten Stas'schen Ausschüttelungsmethode niemals Morphin fand, während er aus den Fäces reichliche Mengen desselben wiedergewinnen konnte.

In demselben Jahre (1880) erschien eine Arbeit von Landsberg³⁾, die ebenso wie die Untersuchungen von Vogt und Jacques, die Unrichtigkeit der Angaben von Kauzmann, bezüglich der Ausscheidung des Morphins im Harn, darthat. Landsberg bediente sich einer von Wislicenus⁴⁾ empfohlenen Methode und konnte regelmässig im Koth, aber nur in einem Fall, nach der Injection von 0,8 g salzsauren Morphins in die Jugularis, das Alkaloid im Harn nachweisen. Im Blut war die Anwesenheit von Morphin auch hier, nach der genannten Gabe, nicht zu constatiren.

Zwei Jahre nach dem Erscheinen der Landsberg'schen Arbeit veröffentlichte Eliassow⁵⁾ in seiner Inaugural-Dissertation die Ergebnisse einer das Schicksal des Morphins im Organismus betreffenden Untersuchung. Er bestätigte die Angaben von Landsberg und machte zuerst auf ein im Harn nach Morphinaufnahme erscheinendes, vermuthliches Umwandlungsproduct des Morphins aufmerksam, welches mit Fröhde's Reagens und ebenso mit concentrirter Schwefelsäure und einer Spur Salpetersäure eine grünblaue, mit Schwefelsäure allein eine schmutzigbraune Färbung giebt.

Um dieselbe Zeit unterwarf auch Burkart⁶⁾ seine früher (1880) gemachten Angaben einer experimentellen Revision und schloss sich nun bezüglich der Frage nach dem Vorhandensein von unverändertem Morphin im Harn nach Einverleibung des letzteren der Ansicht von Landsberg und Eliassow an.

1) Vogt, Archiv für Pharmacie Bd. VII. S. 23. Juli 1875.

2) Jacques, Essai sur la localisation des alcaloïdes dans le foie. Thèse. Bruxelles 1880.

3) Landsberg, Archiv f. die gesammte Physiologie Bd. XXIII. S. 413 f. 1880.

4) Ausschüttelung der morphinhaltigen Flüssigkeiten mit warmem Amylalkohol von 70° C., zunächst in saurer Lösung, dann bei alkalischer Reaction der Flüssigkeit.

5) Eliassow, Beiträge zur Lehre von dem Schicksal des Morphins im lebenden Organismus. Inaug.-Diss. Königsberg 1882.

6) Burkart, Weitere Mittheilungen über chronische Morphinvergiftung. Bonn 1892.

Aber schon im folgenden Jahr widersprach Marmé¹⁾ auf Grund seiner Versuche diesen Angaben und behauptete, dass nach der Aufnahme von 0,1 g Morphin in den Organismus, gleichgültig ob per os oder subcutan gegeben, das Alkaloid immer im Harn nachgewiesen werden könnte; ja, sogar nach 0,01—0,015 g könne ein Geübter dasselbe im Harn von Hunden, Katzen, Kaninchen, Ziegen, Tauben, Hühnern und Krähen nachweisen, vorausgesetzt, dass die Function der Nieren in keiner Weise gestört sei und der Harn regelmässig gelassen werde. Ein Theil des Morphins ginge aber im Organismus in das Oxydimorphin über, besonders bei chronischer Vergiftung; ein anderer Theil wäre im Darminhalt unverändert wiederzufinden.

Donath²⁾ hingegen gelang es nicht nach subcutaner Injection von 0,75—1,5 g, das Morphin, noch dessen Umwandlungsproduct, das Oxydimorphin (Dehydromorphin) im Harn nachzuweisen.

Mit Rücksicht auf die im Morphinmolekül enthaltene Phenolhydroxylgruppe, musste man auch an die Möglichkeit der Ausscheidung des Morphins als Morphinätherschwefelsäure denken. Diese Möglichkeit hat Stolnikow³⁾ ins Auge gefasst und daraufhin den Harn eines Hundes, dem er mit dem Futter Morphin beigebracht hatte, untersucht. Er fand, dass sehr geringe Mengen von Morphin in den Harn übergehen; dass diese Mengen aber so gering sind, dass man das Alkaloid nur mittelst der Farbenreactionen nachweisen kann. Stolnikow konnte in keinem Fall das Morphin krystallinisch erhalten. Bei Fütterungsversuchen mit der Morphinätherschwefelsäure fand Stolnikow⁴⁾, dass „ungeachtet dessen, dass dem Organismus in Gestalt von Morphinätherschwefelsäure 3,702 g reinen Morphins auf einmal zugeführt worden sind, im Harn keine Spuren von demselben gefunden wurden.“

Auch Stark⁵⁾ giebt an, dass Fleischmann, der den Harn eines Morphinisten, welcher sich täglich 3—4 g Morphin subcutan beibrachte, untersuchte, in der von diesem Patienten stammenden, während 10 Tagen gesammelten Harnmenge, nach den von

1) Marmé, Untersuchungen zur acuten und chronischen Morphinvergiftung. Deutsche med. Wochenschrift. 1883. Nr. 14.

2) Donath, Das Schicksal des Morphins im Organismus. Pflüger's Archiv Bd. XXXVIII. S. 528—548. 1886.

3) Stolnikow, Ueber die Bedeutung der Hydroxylgruppe in einigen Giften. Zeitschrift f. physiol. Chemie Bd. VIII. S. 233 f. 1884.

4) l. c. S. 267.

5) Stark, Untersuchungen über die Gewöhnung des thierischen Organismus an Gifte. Inaug.-Diss. Erlangen 1887.

Archiv f. experiment. Pathol. u. Pharmacol. XLIV. Bd.

Stas, Otto und Wislicenus angegebenen Methoden, nur mittelst Farbenreactionen nachzuweisende Mengen Morphins fand.

Harrington ¹⁾ aus Boston untersuchte im Strassburger pharmakologischen Laboratorium den während eines Monats gesammelten Harn einer Morphinistin, die sich täglich 1,0 g Morphin subcutan injicirte und fand in der ganzen auf einmal verarbeiteten Harnmenge von einem Monat, also nach Einverleibung von 30 g Morphin hydrochloricum, weder Morphin noch irgendwelche Umwandlungsproducte desselben.

Aus alle dem, was im Vorhergehenden über diese Frage der Ausscheidung des Morphins im Harn gesagt ist, geht mit Sicherheit hervor, dass man bei Untersuchungen über das Schicksal dieses Alkaloids im thierischen Organismus, die im Harn erscheinenden Mengen der unveränderten oder umgewandelten Substanz unberücksichtigt lassen kann.

Es blieb also nur der durch den Verdauungstractus etwa ausgeschiedene Theil genauer zu untersuchen. Dies führte in einer aus dem Strassburger Pharmakologischen Laboratorium stammenden, im Jahre 1890 publicirten Arbeit, Tauber ²⁾ aus.

In dieser eingehenden und sorgfältigst durchgeführten Untersuchung begnügte sich der Autor nicht damit zu bestätigen, dass das Morphin in Spuren in den Harn übergeht, und dass reichliche Mengen in den Fäces zu finden sind, wie schon Vogt und Jacques dargethan hatten, sondern er arbeitete auch eine Methode zur sicheren gewichtsanalytischen Bestimmung dieses Alkaloids aus, mittelst welcher es ihm gelang, bis zu 97 Proc. der dem Blut extra corpus zugesetzten Morphinmenge krystallinisch abzuscheiden und zur Wägung zu bringen. Ferner wies Tauber nach, dass beim Durchleiten von morphinhaltigem Blut durch die überlebende Niere und Leber des Schweines, welche Versuche er unter Anwendung des Jacobj'schen Durchblutungsapparates ³⁾ ausführte, eine Zersetzung des Morphins nicht stattfindet. Er konnte nach Beendigung des Versuches aus dem Blute, welches während 2—2½ Stunden das Organ durchströmt hatte und aus dem

1) Vgl. Schmiedeberg, Grundriss d. Arzneimittellehre. 3. Aufl. 1895. S. 76.

2) Tauber, Ueber das Schicksal des Morphins im thierischen Organismus. Archiv f. experiment. Pathol. u. Pharmacol. Bd. XXVII. S. 336. 1890.

3) C. Jacobj, Apparat zur Durchblutung isolirter überlebender Organe. Archiv f. experiment. Pathol. u. Pharmacol. Bd. XXVI. S. 358. 1890. — Vgl. auch: Ein Beitrag zur Technik der künstlichen Durchblutung überlebender Organe. Archiv f. experiment. Pathol. u. Pharmacol. Bd. XXXVI. S. 330. 1895.

betreffenden Organ bis zu 94 Proc. des anfangs zugesetzten Morphins wiedergewinnen.

Aus den Fäces eines 11,3 kg schweren Hundes, welcher innerhalb 10 Tagen 1,632 g salzsauren Morphins = 1,240 g freie Base subcutan erhielt, gewann er 0,512 g = 41,3 Proc. der injicirten Menge wieder ¹⁾).

Während man auf die quantitative Bestimmung des Morphins im Opium viel Aufmerksamkeit und Mühe verwandt hat, ist meines Wissens Tauber der Erste und Einzige, welcher für die quantitative Bestimmung dieses Alkaloids in thierischen Geweben, Flüssigkeiten und Excreten eine bewährte Methode angestrebt und gefunden hat. Bei meinen Untersuchungen bediente ich mich ausschliesslich dieser Methode, hinsichtlich deren Ausführung ich auf die Originalarbeit von Tauber verweise.

Ueber die Dosirungsverhältnisse des Morphins bei Thieren herrscht noch Unklarheit. Für meine Zwecke war es geboten, dass ich mich zunächst durch eigene Versuche über die Dosis letalis bei Hunden zu orientiren suchte. Selbstverständlich variirt die Grösse der tödtlichen Gabe je nach der Art und Weise der Einverleibung. Dabei kommt in Betracht, dass Hunde an sich eine bedeutende Toleranz gegen Morphin haben, wie dies von Weir Mitchell²⁾ auch für Tauben festgestellt ist. Bei intravenöser Injection fand ich, dass durchschnittlich 0,6—0,75 g des salzsauren Salzes erforderlich sind, um den Tod von 6—8 kg schweren Hunden nach circa 3 Stunden herbeizuführen, also etwa 0,10 g Morphin hydrochloricum pro Kilogramm Körpergewicht, wie das auch Gioffredi³⁾ gefunden hat.

Subcutan werden viel grössere Mengen vertragen. Für Hunde von 6—8 kg Körpergewicht sind erst 0,9—1,2 g bei subcutaner Application tödtlich.

Die Bestimmung der Dosis letalis bei Einverleibung des Morphins per os kann keine genaue sein, wegen des regelmässig eintretenden Erbrechens.

Bei der Ausführung meiner Versuche habe ich mich zunächst davon überzeugt, dass bei Hunden sowohl bei intravenöser, als auch bei subcutaner Injection des Morphins bald eine Gewöhnung an dasselbe eintritt. Die Toleranz der Hunde für Morphin bietet den Vortheil, dass man von vornherein grössere Mengen einverleiben kann, und

1) Tauber, loc. cit. S. 363.

2) S. Weir Mitchell, Amer. Journ. med. Sc. 1869. p. 37.

3) Gioffredi, loc. cit. S. 399.

deshalb etwaige Verluste, wie sie bei der immerhin viele Manipulationen erfordernden Tauber'schen Methode kaum zu vermeiden sind, einen geringeren Analysenfehler bedingen, als wenn man kleinere Mengen anwenden müsste.

Versuch I. Hund. Körpergewicht 6300 g. Sehr lebhaftes Thier. Intravenöse Injection von salzsaurem Morphin.

Behufs besserer Beurtheilung des Verlaufes der Gewöhnung habe ich die Dosis so gewählt, dass ein bestimmter Grad der Vergiftung erzielt wurde. Bei diesem Thiere erfolgte nach intravenöser Injection von 0,12 g salzsauren Morphins eine eben beginnende centrale Lähmung, so dass kurze Zeit nach der Injection des Morphins das Thier sich flach auf den Bauch legte, den Kopf auf die Vorderpfoten oder die Unterlage stützend. Bei Ausschluss äusserer Reize verblieb das Thier in dieser Lage. Die sensible Sphäre reagierte noch prompt. Kneipen der Pfoten wurde durch Zurückziehen derselben beantwortet; bei jedem Geräusch wird der Kopf gehoben, sinkt aber gleich wieder in die frühere Lage zurück. Der Verlauf der Gewöhnung ist aus dem Versuchsprotokoll zu erschen.

Tag	Zeit	Injicirte Menge	Bemerkungen
II. 2.	4 h.	0,12 g	Bewirkt den oben geschilderten Zustand. Vollständige Erholung am folgenden Morgen.
= 3.	5 h	=	Erscheinungen wie gestern. Vollständige Erholung am folgenden Morgen.
= 5.	5 h. 30 m.	=	Erscheinungen wie früher. Vollständige Erholung am folgenden Morgen.
= 6.	5 h. 15 m.	=	Erscheinungen wie früher. Vollständige Erholung am folgenden Morgen.
= 7.	3 h. 30 m.	=	Thier liegt flach auf dem Bauch, lässt den Kopf jedoch immer nur kurze Zeit auf den Pfoten liegen. Reagirt stärker auf sensible Reize.
= 8.	3 h. 25 m.	=	Status nach der Injection etwa wie gestern.
= 9.	3 h. 45 m.	=	Thier bleibt nur circa 2 Stunden nach der Injection liegen und ist gegen 10 Uhr abends vollständig erholt.
= 10.	10 h. 00 m.	=	Thier um 3 Uhr nachmittags vollständig erholt.
= 12.	2 h. 45 m.	=	Zunächst soporöser Zustand. Um 4 Uhr 30 Min. ganz erholt.
= 13.	5 h. 10 m.	=	1/2 Stunde nach der Injection ist keine Wirkung zu constatiren.
= 15.	3 h. 15 m.	=	Keine Wirkung.
= 16.	3 h. 45 m.	=	Keine Wirkung.

In der Zeit vom 2.—6. erfolgte die Kothentleerung nur zwei Mal. Ich habe in den von diesen Tagen stammenden Fäces das Morphin nach der Tauber'schen Methode bestimmt und fand von der injicirten Menge (0,36 g salzsaures Salz = 0,2736 g freie Base) 0,1940 g freie Base, also 70,90 Proc. wieder.

In den vereinigten Faeces vom 12. und 13. habe ich 0,1121 g freies Morphin gefunden.

Injicirt waren 0,24 g salzsaures Salz = 0,1824 g freie Base, es wurden also 61,45 Proc. in den Fäces wiedergefunden.

Tauber fand (vgl. S. 227) in den gesammelten Fäces nach 10tägiger subcutaner Injection von insgesamt 1,240 g freien Morphins 41,3 Proc. wieder.

Versuch II. Hund. Körpergewicht 5550 g.

Innerhalb eines Tages wurden diesem Versuchsthier subcutan 0,75 g salzsauren Morphins = 0,57 g freies Morphin beigebracht, alle 3—4 Stunden je 0,25 g. Das Thier erbricht nach jeder Injection. Die erbrochenen Massen werden so gut wie möglich gesammelt.

In dem während 2 Tagen nach der Injection gesammelten Harn lässt sich die Anwesenheit von Morphin in Spuren durch die Farbenreactionen nachweisen.

In dem von dem Thier durch Erbrechen herausbeförderten Massen finden sich 0,0812 g Morphin. Nach Abzug der durch Erbrechen ausgeschiedenen Menge blieben also 0,4888 g im Organismus zurück.

In dem während 3 Tagen nach der Injection gesammelten Koth fand ich 0,3041 g Morphin, also = 62,21 Proc. der einverleibten Menge.

Bei der acuten Vergiftung mit Morphin lassen sich demnach über $\frac{3}{5}$ der injicirten Menge im Koth wiederfinden.

Wie gestalten sich nun die Ausscheidungsverhältnisse bei der längere Zeit fortgesetzten Application, also bei der chronischen Vergiftung, nachdem der Organismus sich an das Morphin gewöhnt hat?

Ueber diese Frage geben die folgenden Versuche Aufschluss, in welchen das Morphin in Form seines salzsauren Salzes den Versuchsthiere subcutan beigebracht wurde. Trotz steter Beobachtung der peinlichsten Reinlichkeit in den Käfigen, und öfterem Baden der Thiere kam es infolge der täglichen Einspritzungen besonders zu Beginn der Versuche manchmal zu Abscessbildung.

Durch Behandlung mit Jodoform oder Carbol konnten jedoch diese Abscesse zur Ausheilung gebracht werden. Eines meiner Versuchsthiere konnte ich im Sommer unter Tags im Freien lassen; und nur auf einige Tage wurde dasselbe dann behufs Controllirung der Ausscheidungen im Käfig gehalten. Sämmtliche Thiere reagirten zunächst in den ersten 6—9 Tagen auf Einverleibung des Morphins durch Erbrechen, infolgedessen sie dann auch geringe Fresslust zeigten und bedeutend abmagerten.

Nach der genannten Zeit hörte jedoch das Erbrechen auf und nun konnte die Dosis rasch gesteigert werden. Nach Verlauf von etwa 3—4 Wochen pflegten die Thiere um die für die Injection ein-

gehaltene Stunde auffallend unruhig zu werden, gleichsam als ob sie das Bedürfniss einer neuen Injection empfänden. Ja, in einem Falle begrüßte mich der Hund, wenn ich mit der Spritze in der Hand an den Käfig herantrat mit lebhaften Freudensbezeugungen, und liess sich die Injection stehend, ohne irgendwie gehalten oder in seiner freien Bewegung gehindert zu sein, augenscheinlich mit grossem Behagen gefallen.

In der Regel wurden die Hunde morgens gefüttert und abends die Injection vorgenommen. Als Futter erhielten sie täglich $\frac{1}{2}$ kg Pferdefleisch und etwas Brod, welchem Fleischbrühe zugefügt wurde. Auch wurden öfters Knochen gereicht, damit der Koth eine möglichst feste Beschaffenheit erlangte.

In den ersten Tagen der Morphinbehandlung blieb die Kothentleerung meist aus; ebenso war die Menge des gelassenen Harnes bedeutend geringer als vor Beginn der Versuche. Später regelmässige Defaccation und Harnentleerung.

Versuch III. Hund.			Körpergewicht 5100 g.
Februar 7. 1899.	0,04 g	}	Morphin hydrochloricum subcutan; 2 cem
" 8.	0,04 "		2 procent. Lösung.
" 9.	0,04 "		
" 10.	0,04 "	}	Es tritt regelmässig nach jeder Injection
" 11.	0,04 "		Erbrechen ein.
" 12.	0,04 "		
" 13.	0,04 "		
" 14.	0,04 "		
" 15.	0,04 "	}	Kein Erbrechen; keine Wirkung bemerkbar.
" 16.	0,04 "		
" 17.	0,04 "		
" 18.	0,06 "	}	
" 20.	0,10 "		Erbrechen
" 21.	0,10 "		
" 22.	0,10 "	}	Keine Wirkung bemerkbar.
" 23.	0,10 "		
" 24.	0,10 "		
" 25.	0,17 "		" " "
" 27.	0,20 "		" " "
" 28.	0,30 "		" " "
März 1.	0,40 g	}	Der Koth von diesen 3 Tagen, während welcher das
" 2.	0,50 "		Thier zusammen 1,50 g Morphin hydrochl. = 1,14 g M.
" 3.	0,60 "		erhalten hatte, wurde nach der Tauber'schen Methode
			auf Morphin verarbeitet. Ich erhielt krystallinisches
			Morphin 0,3022 g = 26,5 Proc.
" 4.	0,70 "		
" 6.	0,70 "		
" 7.	0,80 "		

März 8.	0,80 g	} Einverleibt 2,70 g HCl-Morphin = 2,05 g Morphin.
= 9.	0,90 =	
= 10.	1,00 =	
= 11.	1,20 =	
= 13.	1,50 =	} Im Harn war Morphin mittels der Eisenchloridreaction nachweisbar; krystallinisch war es jedoch nicht zu erhalten.
= 14.	1,50 =	
= 15.	1,60 =	} Einverleibt 3,20 g HCl-Morphin = 2,43 g Morphin.
= 16.	1,60 =	
= 17.	2,00 =	
= 18.	des Morgens todt gefunden.	

Sectionsbefund negativ. Die Todesursache ist wahrscheinlich in den allzu rasch gesteigerten Dosen vom 13. und vom 16. auf den 17. zu suchen. (Vergleiche das Versuchsprotokoll vom IV. Versuch.)

Bei der chemischen Untersuchung der Organe war in Leber, Milz und Nieren, sowie in Magen- und Darmwand, welche letztere zusammen verarbeitet wurden, kein Morphin nachzuweisen. Im Magen- und Darminhalt habe ich dagegen 0,1563 g Morphin gefunden, das von der letzten Gabe von 2 g stammte. Der Harn wurde des öfteren während des Versuches auf Eiweiss und reducirende Substanzen untersucht. Einmal (am 15. März) konnte Albuminurie, dagegen niemals Glykosurie constatirt werden.

Versuch IV. Hund, wohlgenährtes Thier von 6700 g Körpergewicht Wurde eine Woche vor Beginn des Versuchs auf gleichmässige Kost gesetzt, welche für die Dauer des Versuchs eingehalten wurde. Vor Beginn des und während des Versuches öfters gebadet. Nur Nachts, und an Tagen, an welchen Ausscheidungen controlirt wurden, im Käfig, sonst im Freien.

April 24. 1899.	0,045 g	} Morphin hydrochloricum subcutan.
= 25.	0,045 =	
= 26.	0,045 =	
= 27.	0,045 =	
= 28.	0,045 =	
= 29.	0,045 =	
= 30.	0,045 =	
Mai 1.	0,045 =	} Kein Erbrechen. } Einverleibt in diesen 5 Tagen
= 2.	0,090 =	
= 3.	0,090 =	
= 4.	0,1125 =	
= 5.	0,1350 =	} 0,4725 g M.-HCl = 0,3591 g Morphin; gefunden im Koth
= 6.	0,157 =	
= 7.	0,180 =	} 0,0718 g Morphin = 19,99 Proc.
= 8.	0,202 =	
= 9.	0,225 =	
= 10.	0,270 =	
= 11.	0,315 =	
= 12.	0,360 =	
= 13.	0,405 =	
= 14.	0,3375 =	

Mai	15.	0,4500 g		
"	16.	0,5400 =		
"	17.	0,5850 =		
"	18.	0,7500 =		
"	19.	0,8000 =	Einverleibt in diesen 7 Tagen 5,6 g M. HCl = 4,256 g Morphin. Gefunden im Koth 0,3223 g Morphin = 7,57 Proc.	
"	20.	täglich 0,800 =		
"	bis 26.			
"	26.			
"	26.	0,8500 =		
"	27.	0,9000 =		
"	29.	0,9500 =		
"	30.	1,000 =	Harn von diesen 3 Tagen gesammelt und auf Morphin untersucht. Es konnte M. kaum in Spuren erhalten werden. Sehr schwache FeCl ₃ -Reaction.	
"	31.	1,050 =		
Juni	1.	1,100 =		
"	2.	1,150 =		
"	3.	1,200 =		
"	4.	1,200 =		
"	5.	1,250 =		
"	6.	1,250 =		
"	7.	1,250 =		
"	8.	1,250 =		
"	9.	1,25 =	M. hydrochloricum subcutan.	
"	10.	1,25 =		
"	12.	1,30 =	Erbrechen.	
"	13.	1,25 =		
"	16.	1,40 =		
"	17.	1,45 =	Im Koth von diesen Tagen kein Morphin nachweisbar. Ein Hund von annähernd gleichem Körpergewicht starb nach subcutaner Injection von 1,40 g salzsaurem Morphin.	
"	19.	1,50 =		
"	21.	1,50 =		
"	23.	1,60 =		
"	24.	1,65 =		
"	26.	1,80 =	Das Thier ist nach jeder Injection soporös; nach 3—4 Std. jedoch wieder normal. Sensible Sphäre immer intact. Nahrungsaufnahme normal. Kennt mich nach wie vor, wird nur früher als zu Anfang auffallend unruhig in Erwartung der Injection.	
"	29.	1,90 =		
Juli	3.	2,00 =		
"	4.	2,05 =		
"	5.	2,10 =		
"	6.	2,30 =		
"	8.	2,50 =	Im Koth von diesen 3 Tagen war kein Morphin enthalten.	
"	9.	2,50 =		
"	12.	2,55 =		
"	14.	2,65 =		
"	15.	2,80 =	Nahrungsaufnahme verweigert.	
"	16.	2,85 =		
"	17.	3,00 =	Das Thier liegt den ganzen Tag in soporösem [Zustand.	
"	18.	3,05 =		
"	19.	3,50 =		

In der Nacht vom 19. auf den 20. Juli starb das Thier. Sectionsbefund negativ. Die Organe werden am Morgen des 20. Juli zerkleinert und auf einen etwaigen Gehalt an Morphin untersucht. Leber, Milz, Nieren, Magen und Darm, die zusammen verarbeitet wurden, sowie Gehirn enthielten kein Morphin; im Magen- und Darminhalt dagegen fanden sich 0,0412 g Morphin.

Bei einem dritten Hunde wurde eine auffallende Idiosynkrasie gegen Morphin beobachtet. Während bei den beiden anderen Thieren das Erbrechen nach subcutaner Injection von 0,04—0,05 g salzsauren Morphins nach 7 oder 8 Tagen aufhörte, trat bei diesem Thiere regelmässig nach Injection derselben Menge Morphins während 14 Tagen Erbrechen ein, sodass das Thier derartig abmagerte, dass von einer Fortsetzung des Versuches abgesehen wurde.

Versuch V. Hund, Körpergewicht 5150 g, erhält in allmählich steigenden Dosen während 35 Tagen täglich subcutan 0,05—0,50 g Morphin muriaticum. In den Fäces vom 35. Tag ist kein Morphin mehr nachzuweisen. Im Harn ist während der ganzen Versuchsdauer Morphin nie gefunden worden.

Aus den vorstehenden Versuchen ergibt sich, dass bei fortgesetzter Einverleibung von Morphin der Organismus immer mehr die Fähigkeit erlangt, das Morphin zu zerstören und dass darauf die erworbene Immunität zurückzuführen ist. Diese ist eine relative, denn so lange nach erfolgter Einverleibung das Morphin noch nicht zerstört ist, wirkt es auch auf den Organismus.

Es ist sicher, dass es sich wirklich um eine Zerstörung und nicht um eine Bildung von Morphinderivaten handelt.

Nach einmal eingetretener Gewöhnung der Thiere unterliegt also das Morphin einer Zersetzung¹⁾ wie die Nahrungsstoffe und andere Verbindungen.

Man darf annehmen, dass es erst eine fermentative Spaltung erfährt und dass dann die Spaltungsproducte durch Oxydation und Synthese in die Endproducte des Stoffwechsels umgewandelt werden.

Es fragte sich nun, ob die Zerstörung des Morphins durch die gleichen Vorgänge der fermentativen Spaltung und Oxydation erfolgt,

1) Die Thatsache, dass Tauber nach seiner Methode in den während 10 Tagen gesammelten Fäces (vgl. oben S. 227) nur 41 Proc. des einverleibten Morphins wieder finden konnte, scheint mir dafür zu sprechen, dass auch hier schon eine Zerstörung des Morphins begonnen hatte. Konnte doch Tauber aus den Geweben und aus dem Blute nach Zusatz von Morphin durch dasselbe Verfahren bis zu 94 Proc. des Alkaloides wieder gewinnen!

wie sie in normaler Weise im Organismus von statten gehen, oder ob allmählich neue Factoren in Thätigkeit treten, durch deren Einfluss das Morphin zersetzt wird.

Eine Grundlage zur Beantwortung dieser Frage konnte durch das Verhalten der Oxalsäure im Organismus gewonnen werden.

Die Oxalsäure wird unter gewöhnlichen Verhältnissen im Organismus nicht zersetzt, sondern unverändert ausgeschieden. Wenn dies auch nach längere Zeit fortgesetzter Einverleibung geschah, wenn also keine Zersetzung eintrat, so vermochte der Organismus nicht neue Factoren zu schaffen, durch welche die durch die gewöhnlichen physiologischen Vorgänge unzerstörbare Substanz zersetzt wird.

Ebenso wie im Falle des Morphins und einer Reihe von anderen Giften verdanken wir unsere Kenntnisse über das Verhalten der Oxalsäure im Organismus ihrer forensischen Bedeutung. Auch hier waren es Giftmorde, welche zunächst die Veranlassung zur experimentellen Prüfung des Verhaltens dieser Säure im Thierkörper gaben.

Angeregt durch Vergiftungsfälle, welche sich in den Jahren 1814 und 1815 ereigneten, unternahmen Thomsen, Orfila und Perey¹⁾ zuerst Versuche an Thieren, deren Resultate aber keinen Aufschluss über das Schicksal der Oxalsäure im Organismus gaben

Wöhler²⁾ machte zuerst darauf aufmerksam, dass diese Säure im Thierkörper nicht zerstört, sondern zum grössten Theile im Harn als Calciumverbindung ausgeschieden werde, welche Beobachtung von Orfila, Mitscherlich³⁾, Buchheim und Piotrowski⁴⁾ bestätigt wurde. Letztere Autoren zeigten auch, dass das Natrium- und Kaliumsalz durch den Harn zur Ausscheidung gelange und dass nur eine geringe Menge im Körper verbrannt (?) werde.

Rabuteau⁵⁾ wies nach, dass auch die Oxalsäure von einverleibtem Kupfer- und Eisenoxalat im Harn wieder erscheine.

Bezüglich der Ausscheidungsverhältnisse haben Piotrowski, Gaglio und Marfori quantitative Bestimmungen ausgeführt. Ersterer

1) Vgl. Robert Christison, Abhandlung über die Gifte. Deutsche Uebersetzung. Weimar 1831. S. 196.

2) Wöhler, Zeitschrift f. Physiologie u. s. w. von Tiedemann und Treviranus. Bd. I. S. 125. 1824.

3) Mitscherlich, De acidi oxalici etc. effectu in animalibus observatis. Inaug.-Diss. Berlin 1845.

4) Buchheim und Piotrowski, Ueber den Uebergang einiger organischen Säuren in den Harn. Archiv f. physiologische Heilkunde Bd. XVI. S. 122. 1857.

5) Rabuteau, Contribution à l'étude du mode d'élimination et des effets toxiques de l'acide oxalique et des oxalates. Gazette méd. de Paris. 1874. p. 74.

fand in der 24 stündigen Harnmenge nur 8—15 Proc. der einverleibten Menge wieder.

Gaglio¹⁾ bewies 1887 die Unzerstörbarkeit der Oxalsäure im Organismus, doch widersprach P. Marfori²⁾ (1890) dieser Angabe. Pohl³⁾ bestätigte (1896) die Resultate von Gaglio.

Ueber die Dosis letalis des neutralen Natriumoxalates bei subcutaner Application macht Koch⁴⁾ folgende Angaben.

Es wirken tödtlich bei Fröschen 0,0125 g, bei Kaninchen 0,250 g, bei Katzen 0,375 g.

Der folgende von mir ausgeführte Versuch, in welchem dem Thiere im Verlauf von 26 Tagen 0,0525—0,4620 g wasserfreie, freie Oxalsäure in Form des neutralen Natriumsalzes in allmählich gesteigerten Gaben subcutan beigebracht wurde, beweist sowohl die Richtigkeit der Gaglio'schen Resultate, als auch die Thatsache, dass der Organismus nicht neue Factoren zu schaffen vermochte, unter deren Einflusse eine Zerstörung der Oxalsäure hätte erfolgen können.

Der Harn des Versuchstieres wurde an Tagen, an welchen die Menge der ausgeschiedenen Oxalsäure bestimmt werden sollte, innerhalb 24—48 Stunden nach der Injection gesammelt, durch Zusatz von alkoholischer Thymollösung vor fermentativen Veränderungen geschützt, und darin die Oxalsäure auf folgende Weise bestimmt.

Zur Entfernung von Haaren etc. wurde der Harn zunächst filtrirt. Das Filter wurde dann mit verdünnter, heisser Salzsäure mehrmals ausgewaschen und diese Auszüge mit dem filtrirten Harn vereinigt. Nun wurde die Gesamtmenge der Flüssigkeit mit Ammoniak alkalisch gemacht und mit Chlorcalcium versetzt, so lange noch ein Niederschlag entstand, hierauf über Nacht absetzen gelassen. Am folgenden Morgen konnte dann die überstehende, klare Flüssigkeit gut abgehebert werden. Der Rückstand wurde dann mit Essigsäure angesäuert, darauf die Flüssigkeit filtrirt, wobei oxalsaures Calcium

1) Gaglio, Ueber die Unveränderlichkeit des Kohlenoxyds und der Oxalsäure im thierischen Organismus. Archiv für experiment. Pathol. u. Pharmacol. Bd. XXII. S. 246. 1897.

2) P. Marfori, Ueber die Umwandlungen einiger Säuren der Oxalsäurereihe im menschlichen Organismus. Maly's Jahresbericht Bd. XX. S. 70. 1891.

3) Pohl, Ueber den oxydativen Abbau der Fettkörper im thierischen Organismus. Archiv f. experiment. Pathol. u. Pharmacol. Bd. XXXVII. S. 415. 1896.

4) Koch, Ueber die Wirkung der Oxalate auf den thierischen Organismus. Archiv f. experiment. Pathol. u. Pharmacol. Bd. XIV. S. 154. 1881.

auf dem Filter bleibt. Nach vorhergehendem Waschen des Filterrückstandes mit verdünnter Essigsäure wird derselbe durch warme, verdünnte Salzsäure in Lösung gebracht, das Filter mehrmals mit warmer Salzsäure ausgezogen, das Filtrat nochmals ammoniakalisch gemacht und mit Essigsäure angesäuert. Lässt man nun an einem warmen Ort längere Zeit stehen, so setzt sich das Calciumoxalat gut ab. Letzteres wurde dann auf einem aschefreien Filter gesammelt, mit verdünnter Essigsäure gewaschen, das Filter getrocknet und dann im Platintiegel bis zur Gewichtskonstanz geglüht. Aus der gewogenen Menge des Calciumoxyds wurde auf freie Oxalsäure umgerechnet.

Versuch VI. Hund. Körpergewicht 5550 g. Erhält 4 Tage vor Beginn und während des Versuches reine Fleischkost. Die Fresslust ist während des ganzen Versuches nicht vermindert; dagegen scheint das Thier an grossem Durst zu leiden und säuft ungewöhnlich viel. Die Harnmenge ist stark vermehrt. Im Harn erscheinen, besonders gegen Ende des Versuches, massenhaft Oxalatkrystalle. In der während 24 Stunden vor der ersten Injection gesammelten Harnmenge finden sich 3,4 mg Oxalsäure.

Folgende Tabelle giebt in übersichtlicher Form die Versuchsanordnung, Resultate und analytischen Belege wieder.

Datum 1900.	Inj. neutr. Na-Oxalat	Entspr. wasserfreier Oxalsäure	Gewogen CaO	Entspr. freier Oxalsäure	Im Harn gefunden in Proc.
Januar 12.	0,0781 g	0,0525 g	0,0305 g	0,0458 g	92,95
" 13.	0,0781 "	0,0525 "	—	—	—
" 15.	0,0781 "	0,0525 "	0,0307 "	0,0492 "	93,56
" 16.	0,1718 "	0,1155 "	—	—	—
" 18.	0,1718 "	0,1155 "	—	—	—
" 19.	0,1718 "	0,1155 "	—	—	—
" 20.	0,1718 "	0,1155 "	0,0664 "	0,1062 "	91,94
" 22.	0,2501 "	0,1680 "	0,0976 "	0,1561 "	92,92
" 24.	0,1718 "	0,1155 "	—	—	—
" 26.	0,2501 "	0,1680 "	—	—	—
" 29.	0,3440 "	0,2310 "	0,1363 "	0,2181 "	94,41
" 31.	0,4221 "	0,2835 "	—	—	—
Februar 1.	0,5159 "	0,3465 "	0,2035 "	0,3256 "	93,96
" 2.	0,3440 "	0,2310 "	—	—	—
" 3.	0,5159 "	0,3465 "	0,2048 "	0,3277 "	94,57
" 5.	0,5940 "	0,3990 "	0,2371 "	0,3793 "	95,06
" 7.	0,6579 "	0,4620 "	—	—	—

In der Nacht vom 8. auf den 9. Februar starb das Thier. In den Nieren wurden Ablagerungen von oxalsaurem Kalk constatirt. Der zuletzt gelassene Harn enthielt Eiweiss und Oxalatkrystalle in grosser Menge.

Trotz der 26tägigen Dauer des Versuches und der langsamen Steigerungen der Gaben hatte also der Organismus die Fähigkeit, das Gift zu zersetzen, nicht erlangt.

Fasse ich zum Schlusse die Resultate der oben angeführten Versuche kurz zusammen, so ergibt sich Folgendes.

Schon unter normalen Bedingungen wird ein Theil des subcutan oder intravenös injicirten Morphins im Organismus des Hundes zersetzt. In den Faeces, der einzigen für unverändertes Morphin in Betracht kommenden Körperausscheidung, konnte ich bei der einmaligen, acuten Vergiftung nur circa 70 Proc. der einverleibten Menge wiederfinden.

Bei wiederholter Injection des Morphins steigert sich die schon unter normalen Verhältnissen bis zu einem gewissen Grade bestehende Fähigkeit des Organismus, das Morphin zu zerstören. Bei allmählicher Steigerung der Gaben und längere Zeit fortgesetzter Verabreichung derselben kommt es schliesslich zur Zerstörung der ganzen dem Thiere einverleibten Menge des Morphins.

Jedoch ist auch nach andauernder Einverleibung des Morphins die Zerstörbarkeit desselben seitens des Organismus keine unbegrenzte.

Auch bei solchen Thieren, welchen Morphin täglich in allmählich steigender Dosis beigebracht worden war, trat die Wirkung desselben nach grösserer Gabe als die vorhergehende ein.

Durch zu rasch gesteigerte Gaben erfolgt, wie bei den Morphinisten und Opiophagen unter ähnlichen Bedingungen, der Tod. Solange das Gift nicht zerstört wird, kann es auch seine Wirkung entfalten.

Aus diesen Thatsachen schliesse ich, dass es sich bei der sogenannten Gewöhnung an das Morphin, nicht um eine Gewöhnung der Gewebe an dasselbe, nicht um eine Abstumpfung der Gewebe gegenüber den Wirkungen desselben handelt, sondern dass das Ausbleiben der Wirkung auf die sich immer mehr steigernde Fähigkeit des Organismus, das Morphin zu zerstören, zurückzuführen ist und darauf beruht.

Diese Ursache der sog. Gewöhnung an Morphin erfährt eine

wesentliche Stütze durch die Ergebnisse des oben wiedergegebenen Oxalsäureversuches.

Hierbei hatten wir es mit einer Substanz zu thun, die unter gewöhnlichen Verhältnissen einer Zersetzung im Organismus nicht unterliegt. Es hat sich gezeigt, dass auch bei längere Zeit fortgesetzter Einverleibung von allmählich gesteigerten Gaben eine Zerstörung der Oxalsäure nicht stattfand. Nach 26 Tagen wurde im Harn annähernd derselbe Procentsatz von 92—95 Proc. der einverleibten Oxalsäure unverändert wieder gefunden, als zu Beginn des Versuches. Der Organismus war also nach wie vor nicht im Stande, eine Zersetzung der Oxalsäure herbeizuführen. Er vermochte nicht neue Factoren zu schaffen, unter deren Einfluss eine Zerstörung des Giftes hätte stattfinden können.

XIV.

Aus der medicinischen Poliklinik in Jena.

Beobachtungen über den Gaswechsel kranker Menschen und den Einfluss antipyretischer Medicamente auf denselben.

Von

Dr. O. Riethus,
früherem Assistenten der Poliklinik.
(Mit Tafel II.)

Die nothwendigen Beobachtungen über den Einfluss antipyretischer Stoffe auf den Gaswechsel der fiebernden Menschen, welche Liepelt und Stühlinger¹⁾ in Aussicht gestellt hatten, begann ich nach einer Aufforderung des Herrn Prof. Krehl auszuführen.

Unerwartete, in der Sache selbst liegende Schwierigkeiten traten uns schon bei Beginn der Versuche in den Weg. In erster Linie war es der Mangel an geeigneten Vergleichszahlen für die nach Einwirkung der antipyretischen Medicamente gefundenen Werthe des Gaswechsels. Beim gesunden Menschen darf man, wie es Liepelt gethan, die an dem einen Tage nach Antipyrin- oder Chinindarreichung gefundene Grösse der Sauerstoffabsorption in eine directe Parallele setzen zu den Zahlen, welche die Versuche an anderen Tagen an demselben Individuum unter vollkommen gleichen äusseren Bedingungen ohne Antipyrin oder Chinin ergaben. Dass man dazu berechtigt ist, hat Magnus Levy²⁾ in zahlreichen Versuchsreihen nachgewiesen und gezeigt, dass die „individuelle Constanz“ der Respirationswerthe für den gesunden Menschen eine ausserordentlich grosse ist. Am gesunden und fiebernden Thiere verläuft die Wärmeabgabe, falls man sie mit guter, auch für die Beobachtung kleiner Zeiträume brauchbarer calorimetrischer Methode bestimmt, so gleichmässig, dass die vor und nach dem antipyretischen Eingriff gewonnenen Resultate ohne weiteres mit einander verglichen werden können.

1) Liepelt, Archiv für experimentelle Pathol. u. Pharmacol. Bd. XLIII, S. 151. — Stühlinger, ibid., S. 166.

2) Magnus Levy, Pflüger's Archiv Bd. LV. S. 1.

Für den fiebernden Menschen liegen die Verhältnisse ganz anders. Geordnete Bestimmungen der gesamten Wärmeabgabe mittels calorimetrischer Apparate sind aus pecuniären und technischen Gründen bis jetzt noch nicht ausgeführt worden. Es bleibt daher, wie Liepelt auseinandergesetzt, zur Beantwortung unserer Frage nur die Untersuchung des Gaswechsels nach der von Geppert und Zuntz angegebenen Methode übrig.

Als wir nach den früher dargelegten Grundsätzen¹⁾ unsere Respirationsversuche begannen, mussten wir sehr bald einsehen, dass von einer „individuellen Constanz“ im Sinne von Magnus Levy am fiebernden Menschen nicht die Rede sein konnte, und die weiteren Versuchsreihen haben diese Thatsache in vollem Umfange bestätigt. Das einzige objective Moment, das uns jetzt für eine quantitative Beurtheilung des fieberhaften Zustandes zu Gebote steht, die Höhe der Körpertemperatur des Kranken, liess hier vollständig im Stich. Dass zwischen ihr und der Grösse der Wärmebildung kein vollständiger Parallelismus besteht, ist zwar längst bekannt. Aber auch unsere Hoffnung, bei gleich hohen Temperaturen an verschiedenen Tagen wenigstens annähernd gleiche Werthe für den Sauerstoffverbrauch und die Kohlensäureausscheidung, also zu einem Vergleich ausreichende Zahlen zu finden, hat sich nicht erfüllt.

In einem Falle von Abdominaltyphus (z. B. Nr. 3) sahen wir folgende Werthe für den Gaswechsel²⁾:

		O-Verbrauch	CO ₂ -Ausscheidung
am 13. Sept.	bei 38,5°	6,8	3,7
„ 14. „	„ 38,5°	5,6	3,8 ;

in einem anderen Falle von Typhus (Nr. 4)

		O-Verbrauch	CO ₂ -Ausscheidung
am 3. Octbr.	bei 39,6°	6,0	3,6
„ 4. „	„ 39,6°	4,7	3,2 ;

ferner bei Phthisis pulmon. (Nr. 8)

		O-Verbrauch	CO ₂ -Ausscheidung
am 9. Mai	bei 39,2°	6,8	4,7
„ 20. Juni	„ 39,2°	5,9	3,8 ;

bei Erysipelas faciei (Nr. 14)

		O-Verbrauch	CO ₂ -Ausscheidung
am 6. Febr.	bei 39,5°	5,5	4,0
„ 7. „	„ 39,8°	7,3	4,4

1) Liepelt l. c.

2) Alle Zahlen beziehen sich auf 1 kg Körpergewicht und 1 Minute.

Auch kurze Zeit nach der Entfieberung zeigte sich dieselbe Unabhängigkeit der Respirationsergebnisse von der Höhe der Körpertemperatur.

Die diesbezüglichen Werthe sind:

		O-Verbrauch	CO ₂ -Ausscheidung
Typhus abdom. (Nr. 3)	am 14. Sept. bei 36,6°	5,9	3,0
	" 18. " " 36,6°	4,6	3,1
Pneumon. crup. (Nr. 7)	" 28. Aug. " 36,1°	5,5	3,8
	" 29. " " 36,1°	4,7	4,0
Tub. pulm. (Nr. 10)	" 20. " " 37,2°	6,2	5,3
	" 22. " " 37,2°	5,9	4,9

Diese Verschiedenheiten der einzelnen Respirationswerthe sind nicht etwa auf technische Fehler am Apparat selbst oder seiner Handhabung und ebensowenig auf ein für den Versuch ungeeignetes Verhalten des Kranken zurückzuführen, sondern wirklich der Ausdruck für gewisse durch den jeweiligen Zustand der Krankheit begründete Prozesse. Das ist schon deswegen wahrscheinlich, weil neben den obigen Zahlen an den gleichen Menschen auch solche gefunden wurden, welche bei übereinstimmender Höhe der Körpertemperatur völlig übereinstimmen z. B.

		O-Verbrauch	CO ₂ -Ausscheidung
Typhus abdom. (Nr. 1)	am 18. Sept. bei 37,1°	5,5	4,8
	" 18. " " 37,1°	5,5	4,9
Typhus abdom. (Nr. 4)	" 9. Octbr. " 37,0°	4,0	3,6
	" 9. " " 37,0°	4,0	3,3
Erysipel (Nr. 14)	" 16. Febr. " 35,8°	5,1	4,0
	" 18. " " 35,8°	5,1	3,4
Polyarthrit. (Nr. 13)	" 12. " " 37,1°	5,2	3,5
rheumat.	" 12. " " 37,1°	5,3	3,6
	" 13. " " 37,1°	5,2	3,2

Eine weitere Versuchsreihe, welche an verschiedenen Tagen an einem kräftigen, vollkommen gesunden Menschen zu einem später zu erörternden Zwecke angestellt wurde, und die recht deutlich die „individuelle Constanz“ am gesunden Menschen demonstriert, ergab folgende Werthe:

	O-Verbrauch	CO ₂ -Ausscheidung
am 4. Juli bei 36,4°	4,7	3,9
" 5. " " 36,4°	4,5	3,8
" 7. " " 36,4°	4,6	3,9
" 8. " " 36,4°	4,4	3,7
" 9. " " 36,4°	4,5	3,6

Solche Werthe zeigen, wie genau unser Apparat arbeitete, und um die Gewähr zu haben, dass dies auch während der ganzen

Dauer der Versuche der Fall war, schoben wir derartige Normalversuche fast jeden Monat neben den Versuchen am fiebernden Menschen ein, und in jedem Falle konnten wir uns von der Zuverlässigkeit unserer Absorptionslösungen überzeugen.

Aus dem Fehlen einer individuellen Constanz des Gaswechsels bei Fiebernden ergab sich die Unmöglichkeit, zur Lösung der Frage, in welcher Weise ein antipyretischer Stoff die Oxydation im Fieber beeinflusse, die Methode zu benutzen, nach welcher Liepelt seine Resultate am Gesunden gewonnen hatte. Aber wie sollte man denn feste Anhaltspunkte gewinnen?

Auf einen Vergleich der am fiebernden Individuum gefundenen Zahlen des Gaswechsels mit den Werthen anderer Menschen haben wir von Anfang an und mit voller Absicht verzichtet; denn auf Grund der zahlreichen, jetzt vorliegenden Versuche muss man die Vorstellung gewinnen, dass die individuellen Werthe des Gaswechsels am Menschen von den Verschiedenheiten in Temperament, Grösse, Alter und Ernährungszustand in hohem Maasse abhängig sind ¹⁾, eine Thatsache, von der wir uns selbst durch drei längere Versuchsreihen an gesunden Menschen überzeugen konnten.

Unter einander vergleichbar blieben uns demnach doch nur Werthe, die wir in den Versuchen an ein und demselben Individuum fanden und, da auf eine individuelle Constanz nicht zu rechnen war, so gestaltete sich für die Beantwortung unserer speciellen Frage die Aufgabe folgendermassen: es galt, Schwankungen des Gaswechsels, welche beim fiebernden Menschen vorkommen, während mehrerer Tage dieser Krankheit festzustellen, und damit zu vergleichen, ob überhaupt und welche Veränderungen unter dem Einfluss antipyretischer Mittel eintreten.

Die Aufgabe ist somit klar und einfach, ihre Ausführung bietet aber enorme Schwierigkeiten, wie jeder zugeben wird, der am kranken Menschen Beobachtungen angestellt hat. Das subjective Unbehagen, das Fieberkranke bisweilen selbst gegen den geringsten Eingriff, den man an ihnen vornehmen will, empfinden, ihr Eigenwille, besonders sobald sie merken, dass sie sich gewissen kleinen Unannehmlichkeiten, die in unserer Versuchsanordnung nicht zu vermeiden waren, nur uns zu Gefallen unterziehen sollen, und noch andere unvorhergesehene Zwischenfälle vereitelten manchen Versuch. Und wenn nun gar nach dem Athmen am Apparat zufällig eine Verschlimmerung der Krankheit mit grösserem subjectiven Unbehagen eintrat, so waren sie leicht geneigt, die Ursache dafür auf Rechnung der Versuche zu setzen und verweigerten in der Folgezeit zuweilen auf das entschiedenste die Fortsetzung derselben. Auch geringe Unbequemlichkeiten, wie z. B. der Verschluss der Nase mit Watte, die

1) Vgl. Magnus-Levy, Pflüger's Archiv Bd. LV. S. 110.

Ansammlung von Speichel hinter dem Mundstück, oder ein nach Beendigung des Versuches zuweilen bestehendes Gefühl von Trockenheit im Halse, waren manchen Kranken so lästig, dass sie durch kein Mittel zur Wiederholung der Versuche zu bewegen waren. Andere stellten sich auch von vornherein ganz ungeschickt an und waren deshalb absolut nicht zu gebrauchen, denn das Zuntz-Geppert'sche Verfahren lässt sich durchaus nicht für jeden Menschen verwenden. Manche Begleiterscheinungen der Krankheiten, besonders der Hustenreiz bei Lungen- und Rachenaffectionen, wirkten nicht nur störend, sondern verhinderten geradezu die Versuche. In anderen Fällen hörte das Fieber plötzlich auf, nachdem erst einige wenige Versuche angestellt worden waren; zuweilen traten auch Complicationen ein, die eine Fortsetzung der Beobachtungen contraindicirten. Besonders unangenehm waren diese Störungen, wenn sie nach der Darreichung von antipyretischen Mitteln eintraten, wodurch natürlich die ganze Mühe vorher illusorisch wurde. Dies alles waren Dinge, welche die Auswahl eines für unsere Fragen geeigneten Materials ungemein erschwerten. Dazu kam noch, dass wir uns nicht unter dem sicheren Krankenbestand einer grossen Klinik frei bewegten, da wir nicht die handelnden Aerzte der von uns untersuchten Kranken waren.

Unsere Versuche sind theils in Jena, theils in Leipzig angestellt. Herrn Hofrath Stintzing und Herrn Geheimrath Curschmann, die unsere Bestrebungen auf das Liebenswürdigste unterstützt haben, fühlen wir uns zu besonderem Danke verpflichtet.

Die Beobachtungen wurden leider durch den Weggang des Herrn Prof. Krehl nach Marburg abgebrochen, noch bevor sie zu einem befriedigenden Abschluss gebracht waren. Vielleicht aber konnten sie unter den gegebenen Verhältnissen überhaupt nicht weiter gefördert werden. Nur der dürfte in der Lage sein, die von uns behandelten Fragen endgiltig zu beantworten, der auf eigener Station unter einer grossen Zahl der verschiedensten Kranken die geeigneten auswählen kann. Da einen solchen Beobachter unsere Versuche unterstützen würden, so theilen wir dieselben im folgenden mit.

Was zunächst den Apparat und die Anordnung unserer Versuche betrifft, so können wir auf die Ausführungen von Liepelt (l. c.) verweisen, da wir keine Veranlassung hatten, von dem früher geübten Verfahren abzuweichen. Auch wir haben, abgesehen von einigen wenigen Fällen, nur Nüchternversuche angestellt, um den Einfluss etwaiger Nahrungsaufnahme auf die Grösse des Sauerstoffverbrauches und der Kohlensäureausscheidung auszuschalten.

Freilich konnten wir an unseren Kranken die Bedingungen für den Nüchternwerth nicht so streng stellen, wie es Magnus-Levy in seinen Versuchen am Gesunden gethan hat. Seine Forderung, den Versuch in den Morgenstunden 12—14 Stunden nach der letzten Nahrungsaufnahme anzustellen, konnten wir in keinem Falle einhalten, denn das ist eben

nur am gesunden Menschen oder am kranken Thier möglich. Wir mussten uns damit begnügen, 3—4 Stunden nach der letzten Mahlzeit den Versuch vorzunehmen. Von einer Beeinflussung unserer Resultate durch die erfolgte Nahrungsaufnahme dürfte wohl in keinem Falle die Rede sein können, da die Patienten bei der während des Fiebers vorherrschenden Appetitlosigkeit bzw. Nahrungsverweigerung nur so geringe Mengen von Nahrungsmitteln zu sich nahmen, dass eine Veränderung des Gaswechsels durch die Nahrungsaufnahme¹⁾ sicherlich nicht stattgefunden hat. Auch die eigens zu diesem Zweck angestellten Versuche (vgl. Nr. 5) 1—4 Stunden nach der Hauptmahlzeit zeigten weder eine auffällige Steigerung des Sauerstoffverbrauches noch der Kohlensäureausscheidung, obwohl der Patient auf unseren Wunsch mehr Nahrung, wie seinem gewöhnlichen Bedürfniss entsprach, zu sich genommen hatte. Auf Grund dieser That-sachen hielten wir uns für berechtigt, unsere Versuche als sogenannte Nüchternversuche anzusehen.

Um jede Steigerung des Gaswechsels durch Muskelbewegungen auszuschliessen, wurden die Kranken stets in ihrem Bett an den Apparat gefahren und blieben mindestens 15 Minuten in bequemer Rückenlage, bevor der Versuch eingeleitet wurde. Auch sonst wurde alles aufs Peinlichste vermieden, was die Einheitlichkeit der Versuche hätte irgendwie stören können.

Die Athemmechanik haben wir sorgfältig berücksichtigt; alle Versuche, bei denen ungeschickt oder angestrengt geathmet worden war, liessen wir aus. Trotzdem kommen noch Schwankungen vor, dieselben sind aber nie so bedeutend, dass sie Einfluss auf das Gesamtergebn hätten; wenn man sie zahlengemäss in Rechnung stellte, würden sie die oben angeführten Werthe wohl in geringem Grade modificiren, aber am Resultat absolut nichts ändern. So haben wir von der Einführung besonderer Correcturen Abstand genommen. Wie schon bekannt, braucht die Athmung im Fieber gar nicht verändert zu sein. Bei unserem Erysipelkranken (Nr. 14), an dem wir zahlreiche Versuche ausführten, waren die Athmolumina während und nach der Krankheit genau gleich; hier würde also jede Correctur in Wegfall kommen.

Das Material, welches unseren Beobachtungen am fiebernden Menschen zu Grunde liegt, besteht aus 14 Fällen mit 137 Einzelversuchen, die folgendermaassen vertheilt sind:

Nr. 1. Typhus abdom., N., 19 Jahre alt, Arbeiter; leichter Fall vom Ende der 1. Woche an beobachtet; 10 Nüchternversuche.

Nr. 2. Typhus abdom., W., 19 Jahre alt, Conditor; leichter Fall, von der 1. Woche an beobachtet; 4 Nüchternversuche.

Nr. 3. Typhus abdom., H., 30 Jahre alt, Buchbinder; mittelschwerer Fall in der 3. Woche; 16 Nüchternversuche, 1 Versuch nach Chinin.

Nr. 4. Typhus abdom., K., 36 Jahre alt, Arbeiterfrau; mittelschwerer Fall am Ende der 3. Woche. 9 Nüchternversuche, 1 Versuch nach Chinin.

1) Magnus-Levy, Pflüger's Archiv Bd. LV.

Nr. 5. Typhus abdom., O., 20 Jahre alt, Schlosser; Ende der ersten Woche. 9 Nüchternversuche, 3 Versuche nach abgekühltem Bade.

Nr. 6. Pneumonia crup., D., 16 Jahre alt, Malerlehrling. Am 2. Tage der Erkrankung; 3 Nüchternversuche.

Nr. 7. Pneumonia crup., G., 20 Jahre alt, Gymnastiker, in den ersten Tagen der Erkrankung; 4 Nüchtern-, 2 Antipyrinversuche.

Nr. 8. Phthisis pulmon., Bl., 28 Jahre alt, Arbeiter; schwere Affection beider Lungen. 3 Antipyrin-, 2 Chinin-, 16 Nüchternversuche, zwei Versuche auf der Höhe der Verdauung.

Nr. 9. Tuberculosis pulmon., T., 26 Jahre alt, Photograph; ausgedehnte Erkrankung rechts, links Spitzenkatarrh. 7 Nüchtern-, 2 Antipyrinversuche.

Nr. 10. Tuberculosis pulm., J., 23 Jahre alt, Maler; rechts Spitzenkatarrh; am Ende der Krankenhausbehandlung. 4 Nüchtern-, 3 Antipyrinversuche.

Nr. 11. Tuberculosis pulm., H., 19 Jahre alt, Verkäuferin, Katarrh der rechten Spitze. 4 Nüchtern-, 2 Antipyrinversuche.

Nr. 12. Tuberculosis pulmon., W., 17 Jahre alt, Hilfspostbote; rechtsseitiger Spitzenkatarrh. 1 Nüchtern-, 1 Antipyrinversuch und ein Versuch auf der Höhe der Verdauung.

Nr. 13. Polyarthritis rheumat., B., 21 Jahre alt, Arbeiter; Ende der 1. Woche der Erkrankung. 6 Nüchtern-, 4 Antipyrinversuche.

Nr. 14. Erysipelas faciei, T., 19 Jahre alt, Schreiber; 14 Nüchtern-, 5 Antipyrin-, 4 Chininversuche.

In der gleichen Reihenfolge sind die auf Tafel II gezeichneten Curven neben einander angeordnet. Die in Klammern stehenden Zahlen bezeichnen die Nummer des betreffenden Falles sowohl hier als auf der Curventafel.

Sämmtliche auf den Gaswechsel bezügliche Werthe bedeuten die Anzahl von Cubikeentimetern für 1 Kilo Körpergewicht und 1 Minute berechnet.

Die Zahl der Versuche während eines Tages ist in den einzelnen Fällen verschieden. In der Mehrzahl wurden 2 Versuche, zuweilen aber auch 4—6 an demselben Patienten während eines Tages angestellt.

1. Die Oxydationsgrösse bei den von uns untersuchten Fieberkranken; ihre Beziehung zur Höhe der Temperatur.

Als man darüber discutirte, ob für die Entstehung der fieberhaften Temperatursteigerung die Erhöhung der Wärmeproduction oder die Verminderung der Wärmeabgabe wichtiger wäre, wurde von einzelnen Forschern die Steigerung der Oxydationen sehr hoch eingeschätzt. In der Folgezeit fand man dann wesentlich geringere Werthe¹⁾, und glaubte zuweilen sogar jede Erhöhung der Sauerstoff-

1) Kraus, Zeitschr. f. klin. Med. Bd. XVIII. S. 160. — A. Loewy, Virch. Archiv Bd. CXXVI. S. 215.

aufnahme zu vermissen. Daraufhin wird gegenwärtig häufig mit besonderem Nachdruck hervorgehoben, dass Fieber möglich sei ohne jede Steigerung der Wärmeproduction.

Die Fragen haben sich verschoben; man weiss jetzt, dass der fieberhafte Process mindestens für die grosse Mehrzahl der Fälle charakterisirt ist durch eine eigenthümliche Verkettung von Steigerung der Wärmebildung, d. h. nach unseren jetzigen Kenntnissen der Oxydationsvorgänge mit nicht entsprechend erhöhter Wärmeabgabe. Jedenfalls liess sich die Entstehung fieberhafter Temperatursteigerung durch blosser Wärmeretention für den kranken Menschen mit voller Sicherheit bis jetzt noch nicht erweisen.

Dass der letzte Grund für die Steigerung der Eigenwärme in nicht genügend grosser Wärmeabgabe liegt, bleibt ja mit Sicherheit bestehen. Aber ebenso sicher gehören nach unseren gegenwärtigen Vorstellungen, die auf gute Beobachtungen gegründet sind, zum fieberhaften Process, vielleicht noch vorsichtiger gesagt, zu den Umständen, unter denen allein wir ihn gegenwärtig untersuchen können, eigenthümliche Veränderungen des Stoffwechsels, und unter diesen solche der oxydativen Prozesse. Wir haben darüber eine Reihe von Erfahrungen gesammelt und, da dieselben die Beobachtungen von Kraus und Loewy in wünschenswerther Weise ergänzen, so theilen wir dieselben zunächst mit:

Werthe für den Sauerstoffverbrauch pro Kilo und Minute.

	kein Fieber	im Fieber
Erysipel (14)	4,9 ccm	6,9 ccm = 100 : 141.
Pneumonie (7)	5,1 "	6,1 " = 100 : 120.
Pneumonie (6)	5,1 "	7,9 " = 100 : 155.
Typhus abd. (4)	3,9 "	5,3 " = 100 : 136.
Typhus abd. (2)	4,6 "	5,6 " = 100 : 122.
Typhus abd. (1)	4,8 "	6,2 " = 100 : 129.

Diese Zahlen sind Mittelwerthe aus allen Versuchen, die während der acuten fieberhaften Erkrankung und in der fieberfreien Zeit der Reconvalescenz an ein und demselben Individuum angestellt wurden. Bei mehreren der von uns untersuchten Patienten konnten wir leider keine Resultate im fieberfreien Stadium erhalten, ein Kranker (Nr. 8), von dem wir über die stattliche Zahl von 23 Versuchen verfügen, starb an progredienter Phthise, ohne dass jemals die Temperatur spontan normale Werthe gezeigt hätte. Noch einige Patienten hatten während ihrer Krankheit nur subfebrile Temperaturen, und werden an anderer Stelle angeführt werden.

Die von uns gefundenen Werthe stimmen mit denen von Kraus, Chrostek und Loewy sehr gut überein; sie sind einwandsfrei, soweit das Stichproben überhaupt sein können, denn es wurden

immer die Fieberwerthe eines und desselben Menschen mit seinem Normalwerth unter gleichen Ernährungsbedingungen verglichen.

Das Urtheil über die Grösse der Oxydationen wird aber recht schwierig, sobald die Vergleichszahlen am gleichen Menschen fehlen und Durchschnittswerthe von anderen herangezogen werden müssen. Unsere Versuchsreihen ergaben folgende Mittelwerthe für den Sauerstoffverbrauch:

		Im Fieber		feberfrei
		Fieber über 38°	subfebrile Temperat. 37—38°	
Typhus abdom.	1.	6,1	5,2	4,5
"	2.	5,6	4,4	5,0
"	3.	5,9	5,7	5,1
"	4.	5,3	3,8	—
"	5.	5,5	—	—
Pneumon. croup.	6.	7,9	—	5,1
"	7.	6,1	—	5,0
Tub. pulm.	8.	5,8	5,7	—
"	9.	5,1	4,5	3,8
"	10.	—	6,1	6,2
"	11.	5,3	5,2	—
"	12.	—	4,6	4,7
Polyarthrit. rheum.	13.	—	6,0	—
Erysipel	14.	6,9	—	4,9

Es weisen also fieberhafte Zustände bisweilen auffallend niedrige, fieberfreie auffallend hohe Werthe für den Sauerstoffverbrauch auf, wenigstens wenn man nur kurze Zeiten untersucht und die üblichen Durchschnittszahlen für den Sauerstoffverbrauch des gesunden Menschen (3,5—5 ccm pro Kilo und Minute) damit vergleicht.

Bei dem Kranken mit Polyarthrit. rheumatica (Nr. 13) z. B. betragen die fieberhaften Temperaturen nur 37,2—37,7°, trotzdem verbrauchte er pro Kilo und Minute an Sauerstoff 6 ccm, während hingegen Kranke mit schwerer fieberhafter Lungentuberculose bei weitem geringere Zahlen für den Sauerstoffverbrauch aufweisen. Leider fehlen uns für Fall 13 zum Vergleich die entsprechenden Werthe in der fieberfreien Periode und nach Ablauf der Krankheit, da diese Versuchsreihe, die an der Leipziger Klinik angestellt wurde, äusserer Verhältnisse halber abgebrochen werden musste.

Ebensowenig wie bei anderen Beobachtern besteht demnach bei uns eine durchgehende directe Beziehung zwischen Höhe der Temperatur und Grösse der Oxydationssteigerung. Zwar laufen beide Momente in einzelnen Fällen einander parallel und es trifft sich zuweilen, dass an verschiedenen Tagen bei der gleichen Körpertemperatur auch der gleiche Werth für den Sauerstoffverbrauch beobachtet wird (vgl. S. 241), aber die Zahl der Resultate, in denen gerade das

Gegentheil der Fall war, ist viel beträchtlicher. Wenn man alle Zahlen zu Durchschnittswerthen zusammennimmt, dann geht die Steigerung des Sauerstoffverbrauches dem Anstieg der Körpertemperatur nicht parallel, wenigstens für den Fall, dass die Frage mit der von uns angewendeten Methode untersucht wird.

Aber es scheint mir doch noch zweifelhaft, ob dieselbe gerade in diesem Punkt allgemein gültige Resultate liefert. Bei der grossen Mehrzahl der fieberhaften Erkrankungen schwanken ja die Temperaturen in mehr oder minder erheblichem Grade, und eine wirkliche gleichförmige Continua ist recht selten. Kurze Beobachtungen bei schwankenden Temperaturen schildern aber die Verhältnisse wohl kaum völlig zutreffend; der mitunter sehr erhebliche Einfluss der das Ansteigen oder Abfallen der Temperatur bedingenden Processe¹⁾ auf die Wärmeproduction kann dabei stark in den Vordergrund treten. Es ist gar nicht unmöglich, dass Beobachtungen längerer Abschnitte von gleichbleibenden Temperaturen, mit denen von verschiedener Höhe verglichen, gewisse Gleichmässigkeiten der Wärmeproduction und festere Beziehungen zur Höhe der Temperatur würden erkennen lassen, wenigstens unter gewissen Umständen und bei gewissen Krankheiten. Diese Fragen könnte man wahrscheinlich endgültig entscheiden, wenn die Sauerstoffabsorption für längere Zeiten (Perioden von etwa 6 Stunden Dauer) nach dem Verfahren von Regnault und Reiset oder der gesamte Stoffumsatz nach dem Vorgang von Pettenkofer und Voit untersucht würde.

Ob man aber berechtigt ist, der Frage nach einem Parallelismus von Höhe der Temperatursteigerung und Grösse der Oxydation eine besondere Bedeutung in theoretischer oder praktischer Beziehung bei zumessen, bleibt doch fraglich. Wir glauben vielmehr, dass wir die Frage selbst modificiren müssen; es handelt sich kaum darum, zu vergleichen, wie verhält sich die Oxydationsgrösse bei dem gleichen Menschen, unter den gleichen Ernährungsbedingungen, wenn er hohe und wenn er niedrige Temperatur hat, sondern: wie liegen die Verhältnisse im fieberhaften und im normalen Zustande? Die grösste Mehrzahl der fiebernden Patienten, die in Behandlung des Arztes kommen, ist inficirt. Seit langen Jahren ist es unsere Aufgabe, die Erscheinungen des Fiebers von denen der Infection zu trennen.²⁾ In früheren Zeiten hat die innige Verbindung beider Processe wesent-

1) A. Loewy, l. c. — Krehl und Matthes, Archiv f. experiment. Pathol. u. Pharmacol. Bd. XXXVIII. S. 284.

2) Vgl. die ausgezeichnete Abhandlung von Naunyn, Archiv f. experiment. Pathol. u. Pharmacol. Bd. XVIII. S. 49.

lich dazu beigetragen, dass die Bedeutung des Fiebers als solchen bei weitem überschätzt wurde, und die Schwierigkeit, beide Vorgänge von einander zu scheiden, rief noch vor kurzem den Gedanken wach, den Fieberbegriff überhaupt zu entfernen. Andern Orts¹⁾ ist vorgelegt, was man auf Grund der bisherigen Untersuchungen dem Fieber, was der Infection zuschreiben muss. Ausführlich darauf einzugehen, ist hier nicht meine Aufgabe; nur auf einige Vorgänge des Stoffwechsels sei kurz hingewiesen.

Eine ganze Reihe von Krankheitsprocessen wirkt unabhängig von den Verhältnissen der Nahrungszufuhr auf den Zellenbestand des Organismus ein. In manchen Fällen wird Eiweiss zerstört bis zu den bekannten Endproducten. Dann wächst die Ausscheidung von Stickstoff im Harn und von Kohlensäure in den Lungen; bei anderen Kranken zerfällt vielleicht ausserdem noch Fett, und man kennt sogar Zustände, bei denen in erster Linie der Fettumsatz erhöht ist. Zu diesen den gesammten Stoffwechsel beeinflussenden Processen gehört bekanntlich das Fieber; besonders bei seinen acuten Formen sind die Erscheinungen höchst eindrucksvoll, auf einen kurzen Zeitraum zusammengedrängt und stark ausgeprägt; man findet hier die Steigerung des Eiweisszerfalls und in der Regel auch der gesammten Wärmeproduction. Diese Dinge sind directe Folgen der Fieberursache, d. h. der das Fieber erzeugenden chemischen Substanzen. In der grossen Mehrzahl der Fälle liegt deren Entstehung nun ein infectiöser Process zu Grunde. Man hat also das Recht zu sagen: die Beeinflussung des Stoffwechsels ist auf den Infection zurückzuführen. Daran schliesst sich natürlich sofort die Frage: vermag dieser nicht Eiweisszersetzung und Wärmeproduction zu steigern auch unabhängig von der Entstehung einer Temperaturerhöhung?

Die Erfahrung am Krankenbett könnte durchaus in diesem Sinne sprechen, denn manche Infectionskrankheiten, z. B. die Tuberculose, vermögen ohne Fieber oder wenigstens bei sehr niedrigen Graden desselben den Ernährungszustand in hohem Grade zu beeinträchtigen. Doch giebt es eingehende Beobachtungen, soviel ich weiss, nicht, speciell weiss ich nichts über das Verhalten der Eiweisszersetzung unter dem Einfluss fieberloser Infectionen.

Dass die Infection als solche, auch wenn sie nur mit wenig erhöhter oder sogar mit normaler Körpertemperatur einhergeht, den Sauerstoffverbrauch zu erhöhen imstande ist, geht aus Loewy's und unseren Beobachtungen auf das deutlichste hervor. So erklären sich

1) Krehl, Pathol. Physiologie.

unseres Erachtens die hohen Werthe, welche Loewy und wir speciell bei Tuberculose und Polyarthritis trotz relativ niedriger Temperaturen fanden. Nach dem, was wir gegenwärtig über die Temperaturen gesunder und kranker Menschen wissen, ist mit Sicherheit zu sagen, dass ein Gesunder bei Bettruhe abends 37° (Achselhöhle) nicht überschreitet und morgens unter allen Umständen eine niedrigere Eigenwärme hat. Gewiss bedeuten Abendtemperaturen von $37,4-37,7^{\circ}$ nur eine sehr geringe Erhöhung, aber sie sind doch nicht normal, und darauf soll das ärztliche Urtheil den viel grösseren Werth als auf die absolute Höhe des Fiebers legen. Schon jene Temperaturen zeigen, falls sie sich nicht auf äussere Einwirkungen zurückführen lassen, mit Sicherheit an, dass der Wärmehaushalt abnorm ist, und das wiederum gilt uns in der Mehrzahl der Fälle als ein Zeichen für das Bestehen einer den Körper schädigenden Stoffwechselstörung, meist infolge einer Infection. Wenn der Gaswechsel bei solchen Temperaturen mit dem bei höheren verglichen wird und man durchgehende markante Unterschiede nicht findet, so folgt daraus: niedriges und hohes Fieber unterscheidet sich nicht unter allen Umständen durch Veränderungen der Oxydationsprocesse in dem gleichen Sinne. Und wenn bei einzelnen unserer Kranken die Zahlen für den Sauerstoffverbrauch im fieberfreien Zustand auffallend hoch sind, so dürfte dies nicht anders zu deuten sein, als mit dem Bestehen einer den Körperbestand angreifenden Infection trotz der normalen oder nur wenig erhöhten Körpertemperatur.

Als Illustration des eben Gesagten führen wir einige Zahlen an:

Typhus abdom. (3)	bei $36,6^{\circ}$	5,9 ccm Sauerstoffverbrauch
	„ $38,8^{\circ}$	5,7 „
	„ $39,1^{\circ}$	5,7 „
Tub. pulm. (9)	bei $37,3^{\circ}$	5,3 „
	„ $38,1^{\circ}$	5,1 „
	„ $39,1^{\circ}$	5,7 „

Bei chronischen fieberhaften Krankheiten, z. B. bei Tuberculose mit hektischem Fieber, treten ja die infectiösen Processe nicht ausser Thätigkeit, wenn auch morgens die Temperatur gesunken ist. Auch unmittelbar nach dem Eintritt der Krise bei Pneumonie wird man von den Oxydationen ebenso wenig wie von dem Eiweissumsatz sofort normale Werthe erwarten, denn es muss ja ein nicht unbedeutlicher Theil des pneumonischen Exsudates noch entfernt, d. h. zum Theil jedenfalls noch oxydirt werden. Die folgenden Zahlen zeigen recht deutlich das allmähliche Sinken des Sauerstoffverbrauches nach der Krise einer croupösen Pneumonie (6).

26. August	Temp.	40,0 ^o	7,9 ccm Sauerstoff
28. "	"	36,1 ^o	5,5 " "
29. "	"	36,1 ^o	4,7 " "

Leider wurden uns diese Dinge erst klar, als wir nicht mehr in der Lage waren, weitere Versuche nach dieser Richtung hin anzustellen. Es würde sich sehr lohnen, diese Fragen weiter zu verfolgen, einmal um bei Krankheiten, wie z. B. bei Pneumonien, nach deren Ablauf pathologische Producte entfernt werden müssen, zu bestimmen, unter welchen Veränderungen der Oxydationsvorgänge dies geschieht, und wie lange es dauert, bis Normalwerthe auftreten, vor allem aber, weil man dabei vielleicht über die so rätselhaften Erscheinungen des hektischen Fiebers Aufschluss erhält, bei dem doch die Infection andauernd da ist, während gewisse Symptome derselben, eben jene Temperatursteigerung am Nachmittag oder Abend sich nur periodisch geltend machen.

In der Regel führt man ja das Schwanken der Temperaturen und der Intoxicationsercheinungen, welche mit dem Fieber verbunden sind, darauf zurück, dass nur zeitweise giftiges Material in den Kreislauf tritt. Ganz gewiss hat diese Vorstellung vieles für sich und dürfte in mannigfacher Beziehung den Thatsachen entsprechen. Aber sie muss doch erst noch begründet und ausgebaut werden. Speciell wäre noch zu erweisen, aus welchen Gründen Production oder Resorption der wirksamen Körper nur zeitweise erfolgt, und warum sie ihre Wirkung gerade in den Tageszeiten entfalten, in welchen ohnehin die Neigung zur Entstehung von Temperatursteigerungen vorhanden ist. Es könnte doch auch eine pyrogene Substanz gerade um diese Zeiten besonders wirksam sein. Für diese Annahme liesse sich mancherlei anführen. Thatsächlich ist der Einfluss fiebererzeugender wie antipyretischer Körper in verschiedenen Perioden des Tages nicht der gleiche und Menschen, welche Nachts zu arbeiten pflegen, haben die Spitzen des hektischen Fiebers zuweilen früh, nicht nachmittags. Allen diesen Dingen lässt sich durch eine genaue Untersuchung des Stoffwechsels recht wohl näher treten.

Andererseits finden sich während des Bestehens einer Infection, sogar während eines niedrigen Fiebers, auffallend tiefe Werthe für den Sauerstoffverbrauch, wenigstens wenn man Mittelzahlen zu Grunde legt. Schon Kraus hat gezeigt, dass man das bei Kranken beobachtet, welche bereits längere Zeit fieberten. Nun sind aber Mittelwerthe, wie schon erwähnt, mit grossem Vorbehalt zu verwenden. Wissen wir doch bis jetzt nicht einmal, ob selbst der an demselben Individuum bei gutem Ernährungszustand gewonnene Normalwerth

auch noch als Vergleichszahl gelten darf, nachdem eine schwere fieberhafte Infectiouskrankheit ihren Einfluss ausübt und den ganzen Zellenbestand, die Vorgänge in den Zellen sicher erheblich verändert hat. Wir haben sogar Anhaltspunkte, dass dieser Ruhewerth im Vergleich zu dem Normalwerth vor der Krankheit, oder was gleichbedeutend ist, zu dem Werth, der längere Zeit nach überstandener Krankheit gefunden wird, erheblich sinkt, um dann im Stadium der Reconvalescenz zu der ursprünglichen normalen Höhe wieder anzusteigen (vgl. Curve Nr. 1 und 2 Taf. II).

Für den Eiweissverbrauch der Zellen scheint uns dies erwiesen zu sein.¹⁾ Auch der gesammte Stoffverbrauch ist in solchen Fällen, d. h. bei elenden und ausgehungerten Patienten, wohl ausserordentlich niedrig²⁾, und es ist sehr wohl möglich, dass in solchen Fällen die Oxydationen eine besondere Einschränkung erfahren; denn der Organismus verfügt in der That über die weitgehendsten Ausgleichsvorrichtungen. Der directe Gaswechsel ist in solchen Fällen bisher noch nicht genauer untersucht und erst weiteren Beobachten ist die Entscheidung dieser Frage vorbehalten.

Im acuten Hunger braucht der Gaswechsel bei kräftigen Menschen, welche den Hunger gut vertragen und daran gewöhnt sind, nicht zu sinken.³⁾ Doch würde es nicht statthaft sein, diese Erfahrungen ohne weiteres auf die Deutung der Erscheinungen von Kranken zu übertragen, bei denen eine Depression des Ernährungszustandes oder eine den Körperbestand beeinträchtigende Infectiouskrankheit vorliegt.

Thierversuche erweisen ebenfalls, wie ausserordentlich verwickelt die Verhältnisse der Wärmeproduction bei kranken Organismen liegen. Das Verhalten fiebernder Thiere ist in der Abhandlung von Krehl und Matthes dargelegt⁴⁾. Am inficirten Kaltblüter, bei welchem von Fieber natürlich keine Rede sein kann, sind die Oxydationen stark erhöht⁵⁾. Auch der inficirte nicht fiebernde Warmblüter kann eine beträchtliche Steigerung der Wärmeproduction aufweisen, wie aus Versuchen von Prof. Krehl hervorgeht. Tauben wurden vor und nach Infection mit *Vibrio Metschnikoff* calorimetrisch untersucht. Tabelle I giebt über ihr Verhalten Aufschluss und zeigt die beträchtliche Erhöhung der Zersetzungen.

1) Vgl. F. Müller, Zeitschr. f. klin. Med. Bd. XVI. S. 503. — v. Noorden, Pathologie des Stoffwechsels. S. 151.

2) F. Müller und A. Nebelthau, Centralblatt f. innere Med. 1897. Nr. 38.

3) Lehmann und Zuntz, Virch. Archiv Bd. CXXXI. Suppl. S. 173.

4) Krehl und Matthes, Archiv für experiment. Pathol. u. Pharmacol. Bd. XXXVIII. S. 284.

5) Krehl und Soetbeer, Archiv für experiment. Pathol. u. Pharmacol. Bd. XL. S. 275.

TABELLE I.

Thier	Zustand des Thieres	Temperatur	Wärme- bildung für 1 Kilo und 1 Stunde	Relative Wärme- bildung	
Taube 2	gesund	40,7	5,57	100	
"	mit V. Metschnikoff inficirt	40,7	6,70	120	stirbt
Taube 3	gesund	41,0	4,40	100	
"	mit V. Metschnikoff inficirt. 1. Tag	41,6	5,67	129	
"	2. Tag 1. Hälfte	40,9	6,30	143	
"	2. Tag 2. Hälfte	38,6	3,53	80	stirbt

Interessante Verhältnisse bieten auch Beobachtungen an Meer-schweinchen dar, welche mit einem virulenten *Bacillus pyocyaneus* β inficirt sind. Danach entsteht kein eigentliches Fieber; die Temperatur steigt etwas, überschreitet aber die oberen Grenzen der Norm im wesentlichen nicht. Ich führe aus einer Versuchsreihe mehrere Beispiele vor (Tabelle II).

TABELLE II.

Thier	Zustand des Thieres	Tempe- ratur	Wärme- bildung für 1 Stunde und 1 Kilo	Verhältniss der Wärme- bildung in gesundem und krankem Zu- stand	
Meerschw. 1	gesund	38,5	4,50	100	
"	mit Pyocyan. inficirt 1. Tag	39,1	4,84	101	
"	" 2. Tag	39,6	4,65	98	
"	" 3. Tag	39,0	4,13	86	
"	" 4. Tag	38,5—36,1	3,79	79	stirbt am 5. Tage
Meerschw. 2	gesund	38,5	4,64	100	
"	mit Pyocyan. inficirt 1. Tag	39,3	5,24	113	
"	" 2. Tag	39,5	4,94	106	
"	" 3. Tag	39,2	5,01	108	
"	" 4. Tag	39,1	5,41	117	
"	" 5. Tag	38,5	5,65	122	bleibt am Leben
Meerschw. 4	gesund	38,6	5,61	100	
"	eitrige Peritonitis	39,0	6,15	110	stirbt am nächsten Tage.

Im ersten Fall ist die Infection so schwer, dass das Thier in wenigen Tagen zu Grunde geht. Man sieht da von Anfang an die Einschränkung der Wärmeproduction — gegen den Tod hin sinkt sie ja, wie schon Krehl und Matthes darlegten, immer. Es bildet diese Neigung zu Collapsen und zum tödtlichen Ausgang eine weitere Complication für Verhalten und Beurtheilung der Oxydationen während des Verlaufs von Infectionskrankheiten.

Im zweiten, wesentlich leichteren Fall, welcher in Heilung übergeht, verhält sich die Temperatur nicht anders, die Wärmeproduction aber ist wesentlich erhöht. Und auch das dritte Thier mit eitriger Peritonitis zeigt ohne deutliches Fieber eine Steigerung der Oxydationen. Also bei manchen Infectionen wachsen zwar die Zersetzungen, aber es fehlt die zur Entstehung der Temperatursteigerung nothwendige Einschränkung der Wärmeabgabe.

Unsere Untersuchungen geben immer nur eine Vorstellung über die Summe von alledem, was vor sich geht; sehr wohl können krankhafte Zersetzungen recht lebhaft und die normalen schwach sein. Für die Theorie des Fiebers würden aber diese Dinge, wie hier nicht dargelegt werden kann, scharf auseinander zu halten sein.

Aus alledem sieht man, wie verwickelt die Verhältnisse der Wärmeproduction bei kranken Organismen liegen, durch wie viele Momente sie beeinflusst werden, wie schwer es also ist, ihre Grösse zwar nicht zu messen, aber richtig zu beurtheilen.

II. Das Verhältniss der ausgeschiedenen Kohlensäure zum aufgenommenen Sauerstoff.

Unsere Kranken waren, wie bereits erwähnt, während der meisten Versuche nüchtern. Trotzdem lag der sog. respiratorische Quotient (R-Q) nicht um 0,7, sondern sank beträchtlich tiefer, etwa bis 0,6, ja sogar Werthe bis 0,48 (14) haben wir beobachtet. Schon Regnard¹⁾ hat so niedrige Zahlen und noch kleinere gesehen.

Wenn schon bei ihm keinerlei Grund vorliegt, den Anlass dafür etwa in mangelhafter Versuchsanordnung zu suchen, so müssen wir auch für unsere Versuche diesen Gedanken von vornherein zurückschicken. Wir können mit voller Sicherheit behaupten, dass in den von uns beobachteten Zeitabschnitten recht häufig die Kohlensäureausscheidung ganz wesentlich hinter der Sauerstoffaufnahme zurückblieb. Zufälligkeiten sind auch ausgeschlossen, schon deswegen, weil je nach den Umständen, unter welchen die Kranken untersucht

1) Regnard, Recherches expér. sur les combust. respir. Paris 1879.

wurden, der respiratorische Quotient relativ constant und in gleichem Sinne verschieden blieb. So betrug er z. B. bei einem Kranken mit Kopfrothe (14) im Durchschnitt für alle Beobachtungen während der Krankheit (Infection und Fieber) 0,58, während der Reconvalescentz 0,78 und im normalen Zustande, 5 Monate nach überstandener Krankheit 0,87; dabei differiren die Einzelwerthe recht wenig von einander.

Solche Reihen von Zahlen beseitigen gleichzeitig einen sehr nahe-liegenden Einwurf gegen die Bedeutung der Werthe, wenigstens bis zu einem gewissen Grade. Die Versuche dauerten ja nur einen kurzen Zeit-abschnitt, im Mittel 15 Minuten, und wenn auch zahlreiche Beobachtungen ausgeführt wurden, und ein ausschlaggebender Einfluss der Athem-mechanik sicher ausgeschlossen werden konnte, da der betreffende Patient (14) sehr bald vorzüglich eingeübt war, so würde man immer-hin einwenden können: es ist misslich aus dem Verhalten des Stoff-wechsels während kurzer Zeiträume auf lange Perioden zu schliessen. Schon für den gesunden Organismus ist dies bedenklich, um wie viel mehr erst für den kranken, an dem Schwankungen bestimmter Vor-gänge z. B. der Sauerstoffaufnahme nicht nur denkbar sind, sondern sicher vorkommen! Wir geben dies ohne weiteres zu, besonders da wir täglich nur 2 Versuche anstellten.

In der That wären länger dauernde Versuche nach dem Verfahren von Regnault und Reiset in Strassburg, sowie eingehende Beobachtungen des gesammten Stickstoff- und Kohlenstoffumsatzes nach dem Verfahren von Pettenkofer und Voit auch für die Erörterung dieser Fragen absolut nothwendig.

So vorzüglich die Methode von Zuntz-Geppert zur Beur-theilung von Schwankungen der Athmung ist, so vorsichtig muss man mit ihr sein, sobald sie uns in Verhältnissen, deren Constanz nicht festgestellt ist, eine Vorstellung über das Verhalten des Gaswechsels während längerer Zeiträume verschaffen soll.

Wir möchten deshalb auch auf die allgemeine Verwendung der absoluten Zahlen, welche wir fanden, keinen maassgebenden Werth legen, denn es ist sehr wohl möglich, dass dieselben sich bei Anwendung besserer, d. h. über einen längeren Zeitabschnitt aus-dehnbarer Versuchsmethoden noch modifiziren. Doch darf mit Sicher-heit schon jetzt behauptet werden: In gewissen krankhaften (fieber-haften) Zuständen wird bei all den zahlreichen Stichproben, welche wir entnahmen, im Verhältniss zur ausgeschiednen Kohlensäure auf-fallend viel Sauerstoff aufgenommen. Man muss den Ausdruck so wählen, denn eine Betrachtung der Curven zeigt besonders bei den

Kranken mit Erysipel die verhältnissmässig grosse Constanz der Abgabe von Kohlensäure und die erheblichen Schwankungen der Sauerstoffabsorption.

Unsere Kranken befanden sich im Wesentlichen in einem gewissen Hungerzustand, die geringe Menge der aufgenommenen Nahrung konnte das tägliche Bedürfniss des Organismus auf keinen Fall hinreichend decken. Hält dieser einfache Hungerzustand längere Zeit an, so sinkt schon deshalb die relative Menge der ausgeschiedenen Kohlensäure ¹⁾. In noch weit höherem Maasse geschieht dies, wenn besondere Einflüsse hinzutreten. Von solchen kennt man fieberhafte Infectiouskrankheiten ²⁾, Läsionen der Lunge mit niedrigem Fieber durch Injectionen von Argentum nitricum ³⁾ und vor allem der Winterschlaf bei Murmelthieren. Auch am gesunden, sich nährenden und thätigen Organismus geht die Aufnahme von Sauerstoff und die Ausscheidung der mit seiner Hilfe gebildeten Kohlensäure keineswegs streng parallel.

Unsere Kranken hungerten, d. h. sie verweigerten die Aufnahme von Nahrung in der normalen Menge. Trotzdem sind bei ihnen die quantitativen Verhältnisse bei Aufnahme und Ausscheidung der Gase in der Lunge wesentlich unregelmässiger als bei dem gesunden unterernährten Organismus. Während an diesem der Stoffwechsel nach allem was wir wissen, streng regelmässig Stunde für Stunde verläuft — Magnus-Levy hat diese Thatsache auch für die Verwendung des Zuntz-Geppert'schen Verfahren nachgewiesen — geht am infectirten Kranken das alles mit viel grösseren Schwankungen vor sich. Unsere respiratorischen Quotienten wechseln, und wenn an ein und demselben Patienten im nüchternen Zustande unter ganz gleichmässigen Bedingungen längere Reihen von Beobachtungen gemacht wurden, in viel höherem Maasse als beim Gesunden. Wie schon erwähnt, ist aber der gesammte Durchschnitt unserer Verhältnisszahlen wesentlich tiefer als in der Norm. Diese niedrigen Zahlen können also keineswegs etwa allein durch Schwankungen des Gaswechsels erklärt werden, denn es fehlen vollkommen die Compensationen durch abnorm hohe Zahlen. Vielmehr müssen wir sagen: Aufnahme von Sauerstoff und Abgabe von Kohlensäure erfolgen bei infectirten

1) Lehmann, Müller, Munk, Senator, Zuntz, Virchow's Archiv Bd. CXXXI. Suppl. S. 197.

2) Regnard, l. c.

3) Loewy, Virch. Arch. Bd. CXXVI. S. 232.

4) Regnault und Reiset, Annales de chimie et de phys. T. XXVI. 3. Serie. 1849. S. 426.

Kranken mit grösseren Schwankungen als beim Gesunden, und der respiratorische Quotient ist dabei wesentlich niedriger; durch die Bacterienwucherung dürften die Zersetzungen unregelmässig geworden sein.

Die Ursache für das erhebliche Ueberwiegen des Sauerstoffverbrauchs über die Kohlensäureausscheidung bereitet dem Verständniss zunächst noch grosse Schwierigkeiten.

Von unseren Patienten mit fieberhaften Infectiouskrankheiten zeigte der Kranke mit Erysipel (14) von Anfang an (4. Krankheits-tag) tiefe respiratorische Quotienten bis herab zu 0,48. Die Zahl sank nicht im Verlauf der Krankheit continuirlich (vgl. Curve 14, Taf. II), sondern zeigte Schwankungen zwischen 0,48 und 0,71, um dann am 2. Tage der Entfieberung sofort wieder anzusteigen (Durchschnitt 0,78 gegen 0,58 in der Fieberperiode).

Auch bei dem Kranken mit croupöser Pneumonie (6) war in der Fieberzeit der respiratorische Quotient 0,67; am ersten Tage nach der Krise 0,70 und am folgenden 0,85. Bei einem anderen Pneumoniker finden sich ganz analoge Verhältnisse: In der Zeit des Fiebers beträgt der respiratorische Quotient bei unsern Kranken im Mittel 0,63, mehrere Tage nach der Entfieberung 0,73.

Ebenso ist bei den Typhen in der Mehrzahl der Fälle, wenn man die Zeiten der Infection mit denen nach Ablauf des krankhaften Processes vergleicht, ein deutlicher Unterschied in der Grösse des respiratorischen Quotienten vorhanden. Aber hier tritt schon deutlich hervor, dass man nicht im Gegensatz zu einander setzen darf die Periode des Fiebers und die der mangelnden Temperatursteigerung, sondern der Unterschied liegt darin: besteht die Infection noch oder ist sie abgelaufen. Der respiratorische Quotient geht erst dann dauernd in die Höhe, wenn die Wirkung des infectiösen Processes abgeklungen ist (vgl. Curven No. 1, 2, 3, 4, 6, 7, 14 Taf. II).

So erscheinen bei Typhen im Stadium der steilen Curven (3) während der tiefen Morgenremissionen sehr wohl noch tief respiratorische Quotienten.

Während einer subfebrilen Polyarthrit (13) fanden wir das Verhältniss von Kohlensäure zu Sauerstoff 0,69, also an der unteren Grenze des normalen im Hunger. Bei Tuberculösen sehen wir überhaupt keine durchgehende Veränderung, obwohl es sich zum Theil um Individuen von sehr reducirtem Ernährungszustand handelte (vgl. Curven No. 9, 10, 11 Taf. II).

Wir würden also ebenso wie Kraus und Loewy der Meinung sein, dass der mit der Temperatursteigerung als solcher zusammen-

hängende Process für sich den respiratorischen Quotienten unbeeinflusst lassen kann.

Thatsächlich wird aber bei schweren acuten Infectionen, welche von Fieber begleitet sind, wesentlich mehr Sauerstoff aufgenommen, als der ausgeschiedenen Kohlensäure entspricht. An dieser schon von Regnard gefundenen, später vielfach angezweifelte Erscheinung müssen wir festhalten. Auch im länger andauernden Hunger sinkt der respiratorische Quotient¹⁾; bei den von uns untersuchten Zuständen geschieht dies zeitlich viel eher und in viel höherem Grade.

Wir haben mehrmals bereits in den ersten Tagen der Erkrankung Werthe um 0,5 beobachtet, Regnard hat bei Temperaturen von 41° und 42° sogar respiratorische Quotienten von 0,37 und 0,36 gefunden.

Es ist möglich, dass unter den Ursachen die Inanition in manchen Fällen eine gewisse Rolle spielt, jedenfalls aber nicht die ausschlaggebende, denn wir beobachteten nicht selten bei inficirten Menschen mit heruntergekommenem Ernährungszustande hohe, hingegen bei anderen Kranken gleich im Beginn der Erkrankung, als der allgemeine Körperbestand augenscheinlich noch nicht reducirt war, tiefe respiratorische Quotienten. Zudem erklärt uns auch der Begriff des Hungerns hier noch nichts, da wir für diesen Zustand ja auch noch nicht wissen, aus welchen Gründen die Kohlensäureausscheidung hinter der Sauerstoffaufnahme zurückbleibt²⁾.

Zur Erklärung könnte man zunächst an eine fehlerhafte Thätigkeit der Lunge denken. Wie dort die Aufnahme und Abgabe der Gase vor sich geht, darüber sind wir bisher nur sehr spärlich unterrichtet, speciell bestehen über den Umfang einer Drüsenhätigkeit noch mancherlei Unklarheiten, auch unsere Beobachtungen haben in dieser Richtung nichts Neues bringen können.

Wir müssen also zunächst von der Annahme absehen, dass die Ungleichmässigkeit der Sauerstoffaufnahme und Kohlensäureausscheidung mit Anomalien der Lunge zusammenhängt.

Es kommt dann eine abnorme Ausscheidung von Kohlensäure an anderen Körperstellen in Betracht. Man könnte an den Darm denken; dafür liegen bis jetzt keine Anhaltspunkte vor, immerhin verdient die Sache noch eine Untersuchung. Vor allem wäre eine solche nothwendig für die äussere Haut. Nach den vorliegenden, spärlichen Daten ist ja die Kohlensäureexhalation durch die äussere Haut des gesunden Menschen nur gering, für die Verhältnisse am

1) Zuntz und Lehmann, l. c.

2) Zuntz und Lehmann, l. c. S. 150 ff.

Kranken ist sie überhaupt noch nicht eingehend geprüft. Hier könnte man doch, wenn wie beim Erysipel und acuten fieberhaften Exanthenen die Haut verändert ist, ganz andere Verhältnisse antreffen, als beim Gesunden. Welche Schwankungen kommen nicht betreffs der Wasserdampfabgabe der Haut vor, ohne dass man Schweiss wahrnimmt!

Darüber, dass während des Fiebers mit dem Harn mehr Kohlenstoff als in der Norm den Körper verlässt, liegen Angaben vor: Loewy und May¹⁾ fanden seinen Kohlenstoffgehalt vermehrt. Dass dadurch das Deficit in der Ausathmungsluft ganz erklärt ist, lässt sich kaum annehmen, doch vermag man eine sichere Auskunft noch nicht zu geben, für eine solche sind weder die bisherigen Untersuchungen der Athmung noch die des Harns ausreichend. Namentlich müsste häufiger das Verhalten des Kohlenstoffes in der Athmungsluft und im Harn für grössere Perioden zugleich bestimmt werden, so wie es May angefangen hat.

Immerhin ergibt sich doch schon jetzt die Möglichkeit, dass durch eine Mehrausscheidung von Kohlenstoff an anderen Orten als der Lungenoberfläche das bei blosser Berücksichtigung der Athmung gefundene Missverhältniss zwischen Aufnahme von Sauerstoff und Abgabe von Kohlensäure sich für die Beurtheilung des Stoffwechsels modificirt.

Doch che man darüber ein sicheres Urtheil auf Grund weiterer Thatsachen gewinnen kann, dürfte es kaum gerathen sein, Speculationen nachzugehen. Wenn jede Mehrausscheidung von Kohlenstoff an anderen Orten fehlt und es thatsächlich gestattet ist, aus dem Verhalten von Stichproben Schlüsse zu ziehen auf das Verhalten des Stoffwechsels während des ganzen Tages, so bleiben zwar noch mancherlei Möglichkeiten der Erklärung übrig, aber es fehlen uns zu deren Verfolgung doch noch alle Anhaltspunkte im Einzelnen. Könnte man z. B. annehmen, dass der bei dem Erysipelkranken beobachtete tiefe respiratorische Quotient auch nur die Hälfte des Tags anhält, ohne dass in der andern durch eine Mehrausscheidung von Kohlensäure ein Ausgleich stattfindet — für das letztere haben wir nicht den geringsten Anhaltspunkt — so würde das die Aufspeicherung erheblicher Mengen eines kohlen- und sauerstoffreichen Körpers im Organismus des Kranken bedeuten. Man wird unwillkürlich an die Glykogenbildung bei Murmelthieren im Winterschlaf erinnert. Die Sache ist zweifellos von grossem Interesse und bedarf dringend weiterer Beachtung, d. h. an Thieren, deren Organe che-

1) Loewy, l. c., May, Zeitschrift f. Biologie Bd. XXX.

misch untersucht werden können, muss zunächst mit Methoden, welche eine einwurfsfreie Beurtheilung längerer Zeiträume gestatten, die Thatsache der Sauerstoffretention im Fieber festgestellt und dann nach dem in Betracht kommenden Körper gesucht werden. Es liegt der Gedanke nahe, dass diese merkwürdigen Vorgänge mit der Bildung der Antitoxine zu thun haben. Deren Mengen sind ja an sich gewiss gering; davon könnte also auf keinen Fall die Rede sein, dass die Entstehung ihrer Molecüle direct die erheblichen Sauerstoffmengen gebraucht. Aber wer will jetzt zu sagen wagen, ob nicht grosse Umsetzungen vor sich gehen müssen, ehe die wirklichen Substanzen entstehen! Besser als Vermuthungen wäre es, die interessante Frage in Angriff zu nehmen.

III. Einige Beobachtungen über den Einfluss antipyretischer Maassnahmen auf den Gaswechsel des fiebernden Menschen.

In welcher Weise Antipyrin und Chinin den Gaswechsel des gesunden Menschen beeinflussen, hat Liepelt untersucht; an fiebernden Kranken können grosse Gaben von Chinin, wie wir aus den Beobachtungen von Liebermeister und Buss wissen¹⁾, die Kohlensäureausscheidung wesentlich herabsetzen. Weitere Mittheilungen vermochten wir nicht aufzufinden und deswegen unternahmen wir neue Versuche. Leider konnten dieselben, wie bereits erwähnt, aus äusseren Gründen nicht bis zu einem befriedigenden Abschluss gebracht werden; sie vermögen aber spätere Beobachter zu unterstützen.

Wie Vergleichswerthe zu gewinnen waren, ist bereits an anderer Stelle erörtert (s. S. 242). Wir haben den Gaswechsel theils an verschiedenen Tagen, theils an demselben Tage vor und nach der Einwirkung des Antipyreticum verglichen. Dass die eben besprochenen Schwankungen des Sauerstoffverbrauchs im Fieber hierbei äusserst störend waren, ja zuweilen es vollkommen unmöglich machten, die Wirkung des Antipyreticum abzugrenzen, braucht kaum hervorgehoben zu werden.

Die erste grössere Versuchsreihe gewannen wir an dem Kranken mit Erysipel. Während eines Zeitraumes von 12 Tagen wurde im Laufe des Vormittags zunächst der Gaswechsel in nüchternem Zustande untersucht. Unmittelbar darauf erhielt der Patient 2,0 g Antipyrin oder 1,0 Chinin sulf. und 2 bzw. 3 Stunden darnach wurde die Wirkung des Antipyreticum auf den Gaswechsel festgestellt. Auf diese Weise nahm der Kranke während der Fieber-

¹⁾ Liebermeister, Pathologie und Therapie des Fiebers. Leipzig 1875.
— Buss, Wesen und Behandlung des Fiebers. Stuttgart 1875.

periode an 3 Tagen je 2,0 g Antipyrin, an 2 Tagen je 1,0 g Chinin; in der fieberfreien Zeit an 2 Tagen je 2,0 g Antipyrin und an 2 Tagen je 1,0 g Chinin. Trotz der nicht zu gering bemessenen Antipyringabe von 2 g zeigte die Körpertemperatur keine constanten Schwankungen weder während des Fiebers noch in der fieberfreien Zeit. Bald fiel sie um einige Zehntelgrade, bald war sie erhöht im Vergleich zu der beim Nüchternversuch beobachteten Temperatur. Nach der Darreichung von Chinin sahen wir ebenfalls keinen deutlichen Einfluss auf die Höhe der Körperwärme. Nur das Athemvolumen pro Minute war, ausser in einem Falle, stets erhöht nach Verabreichung des Antipyreticum. Den Einfluss auf den Gaswechsel zeigen folgende Mittelwerthe:

I. Während des Fiebers.

a. Antipyrin.

vorher	nachher
O = 6,2 ccm	O = 6,0 ccm
CO ₂ = 4,2 "	CO ₂ = 3,8 "
RQ = 0,67 "	RQ = 0,61 "

b. Chinin.

vorher	nachher
O = 7,7 ccm	O = 7,0 ccm
CO ₂ = 4,1 "	CO ₂ = 4,3 "
RQ = 0,53 "	RQ = 0,62 "

II. Ohne Fieber.

a. Antipyrin.

vorher	nachher
O = 5,0 ccm	O = 4,4 ccm
CO ₂ = 3,9 "	CO ₂ = 3,2 "
RQ = 0,79 "	RQ = 0,73 "

b. Chinin.

vorher	nachher
O = 5,0 ccm	O = 5,1 ccm
CO ₂ = 3,7 "	CO ₂ = 3,7 "
RQ = 0,74 "	RQ = 0,74 "

Demnach wird bei unserem Erysipelkranken im Fieber der Sauerstoffverbrauch sowohl nach Antipyrin als auch nach Chinin in geringem Maasse herabgesetzt; die Kohlensäureabgabe sinkt ebenfalls nach Antipyrin, steigt aber etwas nach Chinin; der respiratorische Quotient verhält sich genau so wie die Ausscheidung der Kohlensäure. In der fieberfreien Zeit ist Sauerstoffbedarf und Kohlensäureabgabe nach Antipyrin herabgesetzt, ebenso der respiratorische Quotient. Nach Chinin ist der Sauerstoffverbrauch nur ganz wenig

erhöht, während die Kohlensäureabgabe und der respiratorische Quotient unverändert bleiben. Mit den Resultaten von Liepelt stimmen unsere Werthe, soweit sie auf die fieberfreie Periode entfallen, vollkommen überein. Für fieberhafte Zustände würde ebenfalls eine Herabsetzung der Oxydationen anzunehmen sein sowohl durch Antipyrin, als auch durch Chinin, letzteres würde also hier anders als beim Gesunden wirken. Doch sind die in Betracht kommenden Zahlen so klein, dass man auch sagen kann, der Gaswechsel bleibt unverändert.

An unseren Kranken mit Abdominaltyphus haben wir aufklärende Beobachtungen nicht gewinnen können. Solche Kranke wären für einen Untersucher, welcher aus einem grossen Material geeignete Fälle, d. h. Patienten mit länger dauernder Continua und mit steilen Curven auszuwählen vermag, sicher in hohem Grade geeignet, gerade weil man dann auch die Wirkung der Mittel in verschiedenen Stadien der gleichen Krankheit verfolgen kann.

Ein Kranker (Nr. 3) erhielt morgens bei einer Temperatur von $36,1^{\circ}$ 0,5 g Chinin sulfur. Trotzdem stieg die Temperatur nachmittags auf $39,3$ — $39,5^{\circ}$. Der Gaswechsel schwankte dabei 4—6 Stunden nach der Verabreichung des Chinins innerhalb genau der gleichen Grenzen wie am Tage vorher ohne Chinin. Da der Kranke einige Stunden später einen Collaps bekam, so wagten wir weitere Versuche nicht.

Bei Nr. 4 war 2 Tage lang während hoher gleichmässiger Abendtemperaturen der Gaswechsel festgestellt. Am 3. Tage erhielt die Kranke bei $36,4^{\circ}$ 0,5 g Chininum sulfuricum. Die Temperatur stieg darauf überhaupt nicht über $37,9^{\circ}$, der Gaswechsel wurde mehrmals untersucht: Sauerstoffaufnahme wie Kohlensäureausscheidung waren gesunken — am nächsten Tage fieberte die Kranke überhaupt nicht mehr und es bleibt deswegen unsicher, ob das Sinken der Temperatur Folge unserer Verordnung war oder ob diese mit dem spontanen Abfall zusammentraf.

Patienten mit croupöser Pneumonie erwiesen sich nicht besonders geeignet zu Respirationsversuchen.

Wegen der schon ohnehin quälenden Dyspnoe und der Schmerzhaftigkeit der erkrankten Brustseite bei tiefer Inspiration sind sie nur schwer zum Athmen durch die Mundstücke zu bewegen, besonders bei verschlossener Nase. Wiederholt versicherten sie, dass die Athemnoth nach einiger Zeit so heftig werde, dass sie das Mundstück nicht mehr zwischen Zähnen und Lippen halten könnten. Ebenso störend erwies sich bisweilen der Hustenreiz, der ebenfalls eine zeitweise Entfernung des Mundstückes erforderte. Die Folge einer derartigen unliebsamen Störung war natürlich immer, dass

der Versuch von neuem angestellt werden musste, bis es gelang, ihn ohne Unterbrechung zu Ende zu führen. Diesem Uebelstande suchten wir dadurch abzuhefen, dass wir ihn auf eine kürzere Zeitdauer einstellten, auf 8—10 Minuten, während sonst die Durchschnittsdauer 15—20 Minuten betrug.

Ein Kranker (Nr. 7) erhielt am 3. Tage einer gewöhnlichen Pneumonie bei einer Temperatur von $38,5^{\circ}$ 2,0 g Antipyrin. Die Temperatur war nach 2 Stunden um $1,1^{\circ}$ gesunken und blieb auch nachher noch auffallend tief ($37,6^{\circ}$). Der Sauerstoffverbrauch stieg aber, trotzdem die Temperatur nach Antipyrin deutlich fiel, zu den Werthen, welche auch sonst bei hohen Temperaturen beobachtet wurden. Die Kohlensäureausscheidung verlief vollkommen parallel (vgl. Curve Nr. 7 Taf. II).

Mehrere Antipyrinversuche konnten wir an einem Kranken mit Polyarthritis rheumatica (Nr. 13) erhalten. Die Körperwärme, welche vorher zwischen $37,5^{\circ}$ und 39° geschwankt hatte, hielt sich nach mehrmaligen kleineren Gaben von Antipyrin zwischen $37,0^{\circ}$ und $37,6^{\circ}$. Die Sauerstoffaufnahme sank im Mittel nach Antipyrin von 6,0 ccm auf 5,6 ccm, die Kohlensäureabgabe von 4,1 ccm auf 3,6 ccm. Es zeigt sich hier also bezüglich der Oxydationen das gleiche Verhalten, wie wir es am gesunden Menschen und beim Erysipelfieber beobachtet haben; nur die Temperatur wurde hier etwas leichter als bei anderen fieberhaften Krankheiten beeinflusst.

Ein ebenfalls sehr brauchbares Material zur Lösung der Antipyrinfrage liefert die Lungentuberculose. Ist es doch bekannt, dass die abendlichen Temperatursteigerungen des hektischen Fiebers bei manchen Kranken sehr leicht durch kleine Gaben von Antipyrin unterdrückt werden. Vor allen Dingen aber erschien uns der längere gleichmässige Bestand eines gewissen Fiebertypus und der chronische Verlauf der Krankheit selbst geeignet zu längeren Versuchsreihen, ohne dass wir wieder unerwartete Unterbrechungen zu befürchten hätten.

Bei einem Patienten mit ausgesprochenem rechtsseitigem Spitzenkatarrh (Nr. 10), dessen Temperaturcurve in den Tagen vor den Versuchen noch immer geringe Abendsteigerungen aufgewiesen hatte, haben wir zunächst 3 Antipyrinversuche angestellt. Die Temperatur, die bereits am Tage, bevor die Versuche begonnen hatten, die normalen Grenzen nicht mehr überschritten hatte, blieb durch die geringe Antipyrindosis unbeeinflusst. Ebenso zeigte Sauerstoffverbrauch und Kohlensäureabgabe nicht das sonst beobachtete Verhalten: ersterer stieg nach Antipyrin von 6,1 auf 6,5 ccm, letztere sank von 5,1 auf

5,0 ccm, d. h. blieb unverändert. Es handelt sich hierbei um Durchschnittswerthe. In Wirklichkeit ist es wohl richtiger anzunehmen, dass in diesem Falle das Antipyrin überhaupt keinen Einfluss auf den Gaswechsel hatte, denn in den einzelnen Versuchen kommen höhere Sauerstoffwerthe theils vor, theils nach dem Antipyringebrauch vor.

An einem anderen Kranken (12) wurden nur 3 Versuche angestellt. Es bestand hektisches Fieber. Nachmittags 2 Uhr betrug die Temperatur bereits 37,4°. Nach 2 Stunden war sie nach Darreichung von 1,0 g Antipyrin bis 36,8° gesunken. Auch der Gaswechsel wurde deutlich beeinflusst. Während das Mittel aus den beiden Vorversuchen einen Sauerstoffverbrauch von 4,7 ccm und eine Kohlensäureabgabe von 3,8 ccm ergab, sank nach Antipyrin der Werth für Sauerstoff auf 4,1 ccm und der für Kohlensäure auf 3,4 ccm. Also Herabsetzung der Oxydationen und der Temperatur durch Antipyrin.

Ein dritter Kranker (9) mit ausgedehnterer Lungentuberculose hatte bei schwankenden Temperaturen in den Vorversuchen einen mittleren Sauerstoffverbrauch von 4,8 ccm. Am 2. März erhielt er in einem Zwischenraum von 1 Stunde zweimal je 0,5 g Antipyrin. Die Temperatur sank von 38,1 auf 37,6°. Der Gaswechsel liess dabei keinen deutlichen Einfluss des Antipyrins erkennen. Am nächsten Tage nahm der Patient 1,0 g Antipyrin auf einmal bei einer Temperatur von 37,3°. Die antipyretische Wirkung trat jetzt sehr bald zu Tage. Die Temperatur sank auf 35,6°, der Kranke fühlte sich höchst unwohl, starker Schweiss und Cyanose stellten sich ein, alles Erscheinungen einer ernsthaften Störung. Ebenso auffällig war auch das Verhalten des Gaswechsels. Der Sauerstoffverbrauch sank von 4,8 ccm (in den früheren Versuchen) auf 3,6 ccm, die Kohlensäureabgabe von 3,4 auf 2,4 ccm. Von einer Nachprüfung dieser letzten Ergebnisse an diesem Kranken haben wir aus naheliegenden Gründen Abstand genommen.

Bei einem jungen Mädchen mit Katarrh der rechten Spitze, welche bei gutem Ernährungszustande abendliche Temperaturen zwischen 38,0° und 38,8° hatte, setzten je 2,0 g Antipyrin die Eigenwärme auf 37,2° und 37,5° herab. Die Werthe des respiratorischen Gaswechsels zeigten nur geringe Veränderungen, doch ist die Wirkung des Antipyreticum aus Mittelwerthen vielleicht eben noch erkennbar:

ohne Antipyrin	nach Antipyrin
5,3 ccm O	5,1 ccm O
4,1 = CO ₂	3,9 = CO ₂ .

Irgendwelche Nebenerscheinungen wurden nicht beobachtet.

Eine grössere Zahl von Beobachtungen konnten wir an einem jüngeren Mann mit schwerster Lungentuberculose vornehmen. Die ersten drei Antipyrinversuche wurden in derselben Weise wie an dem Erysipelkranken angestellt. Nach Beendigung des Vorversuches im nüchternen Zustand nahm der Pat. 1,0—1,5 g Antipyrin. 1 1/2 Stunde später wurde der eigentliche Antipyrinversuch eingeleitet. Zwischen den einzelnen Versuchstagen lagen immer mehrere Tage, an denen der Patient vollkommen in Ruhe gelassen wurde, und das Fieber mit Morgenremissionen und Abendsteigerungen unbeeinflusst verlief. Die Wirkung des Antipyrin war in allen Versuchen vollkommen gleich. Unter reichlicher Schweissabsonderung sank die Körperwärme im Mittel um 1°; der Sauerstoffverbrauch und die Kohlensäureausscheidung wurden geringer:

vor Antipyrin	nach Antipyrin
6,3 ccm O	5,8 ccm O
4,5 " CO ₂	4,0 " CO ₂

Die absoluten Differenzen sind dabei wesentlich höher als bei früheren Fieberkranken, in welchen der Einfluss des Antipyrins auf die Temperatur nur gering war oder fehlte. Zugleich wurde vor Beginn und am Ende jedes einzelnen Versuches der Blutdruck an der Art. brachialis am rechten Oberarm nach der Methode von Riva-Rocci bestimmt, ohne dass jemals Differenzen gefunden wurden; nur die Pulsfrequenz sank regelmässig nach Antipyrin um 12 Pulsschläge in der Minute.

Mittels 0,5 g Chinin sulf. liess sich ein deutlicher Einfluss weder auf die Temperatur noch auf die Grösse des Gaswechsels nachweisen.

Ausser den angeführten antipyretischen Medicamenten haben wir noch das allmählich abgekühlte Bad, wie es jetzt in der Praxis vielfach verordnet wird, in seiner Einwirkung auf den respiratorischen Gaswechsel des Menschen zu untersuchen angefangen. Leider störten auch hier wieder äussere Verhältnisse die Fortsetzung unserer Beobachtungen. Zunächst versuchten wir am gesunden Menschen die betreffenden Verhältnisse zu ermitteln. Hierzu dienten uns 3 Patienten von verschiedenem Alter, die theils zur Beobachtung, theils wegen nervöser Beschwerden in der Klinik zu Jena Aufnahme gefunden hatten.

Die Versuchsanordnung war in allen Fällen vollkommen dieselbe:

Morgens im nüchternen Zustande wurde zunächst die Grösse des respiratorischen Gaswechsels bestimmt. Darnach wurde der Patient in ein Vollbad von 35° C. gebracht, das innerhalb 10 Minuten

bis auf 27,5° C. abgekühlt wurde. Gegen Ende des Bades verspürten die Patienten deutliches Kältegefühl, das sich durch leichtes Frösteln bemerkbar machte. Um unnöthige Muskelbewegungen auszuschalten, liessen wir das Abtrocknen und Ankleiden durch einen Wärter besorgen. Die Wirkung des Bades wurde 30 Minuten nachher ermittelt. In der Zwischenzeit lag der Patient in ruhiger Rückenlage 20—25 Minuten auf dem Bett im Untersuchungszimmer. Dann erst wurde der zweite Respirationsversuch eingeleitet. Unterschiede der Körperwärme unmittelbar vor und nach dem Bade haben wir niemals beobachtet.

1. H., 19 Jahre alt, Glasbläser, zur Beobachtung auf Epilepsie.

Vor dem Bade betrug der Sauerstoffverbrauch im Mittel aus fünf Einzelbeobachtungen 4,5 ccm pro Kilo und Minute, die Kohlensäureausscheidung 3,8 ccm. Nach dem Bade waren die entsprechenden Werthe: 4,6 ccm und 3,7 ccm.

2. W., 29 Jahre alt, Glasmaler, chron. Gonorrhoe, Neurasthenie.

Die Ergebnisse im Mittel aus 4 Versuchen ergaben für den Sauerstoffverbrauch vor dem Bade 3,9 ccm, nachher 4,0 ccm. Die Kohlensäureabgabe betrug 3,1 ccm vorher gegen 3,6 ccm nachher. Diese Mehrausscheidung der Kohlensäure wurde in 3 Versuchen beobachtet, einmal waren die Werthe sowohl für Sauerstoff als auch für Kohlensäure vollkommen gleich geblieben. Das Plus von Kohlensäure nach dem Bade dürfte seine Erklärung dadurch finden, dass der Patient viel empfindlicher als die anderen auf den Kältereiz des Wassers durch Frostzittern reagierte, so dass man als Quelle wohl die Muskelbewegungen ansprechen muss.

3. G., 50 Jahre alt, Landwirth. Nervöse Magenbeschwerden. Die Oxydationsgrösse vor und nach dem Bade war genau dieselbe. Der Sauerstoffverbrauch betrug im Mittel aus 6 Versuchen vorher 3,7 ccm, nachher 3,7 ccm, die Kohlensäureausscheidung 3,1 ccm vor und 3,1 ccm nach dem Bade.

Auf Grund dieser Thatfachen darf man mit Bestimmtheit behaupten, dass der respiratorische Gaswechsel des gesunden Menschen schon eine halbe Stunde nach einem Bad von der genannten Art sich durchaus in den mittleren Grenzen hält, im Gegensatz zu den sehr erheblichen Veränderungen der Wärmeproduction, welche Liebermeister nach kalten Bädern feststellte.¹⁾

1) Liebermeister, Archiv f. klin. Med. 10 und Pathologie des Fiebers.

Eine übersichtliche Zusammenstellung der betreffenden Einzelbeobachtungen giebt folgende Tabelle:

Wirkung des abgekühlten Bades auf den Gaswechsel des gesunden Menschen.

	Datum	vorher			nachher	
		O-Verbrauch	CO ₂ -Aus- scheidung		O-Verbrauch	CO ₂ -Aus- scheidung
1. H., morgens nüchtern	4. 7.	4,7	3,9	—	4,5	3,8
	5. 7.	4,5	3,8	—	4,6	3,9
	7. 7.	4,6	3,9	Bad	4,8	4,0
	8. 7.	4,4	3,7	Bad	4,5	3,4
	9. 7.	4,5	3,6	Bad	4,6	3,5
Im Mittel:		4,5	3,8		4,6	3,7
2. W., morgens nüchtern	15. 7.	2,9	2,1	Bad	3,6	3,0
	16. 7.	3,8	3,6	Bad	4,3	4,0
	19. 7.	4,3	3,7	Bad	4,3	3,7
	20. 7.	3,6	3,1	Bad	3,8	3,7
Im Mittel:		3,9	3,1		4,0	3,6
3. G., morgens nüchtern	22. 7.	3,8	3,3	Bad	3,8	3,3
	23. 7.	3,5	3,2	Bad	3,9	3,3
	24. 7.	3,7	3,3	Bad	3,4	3,3
	25. 7.	3,7	3,1	Bad	3,7	2,9
	26. 7.	3,6	2,9	Bad	3,4	2,8
	27. 7.	3,9	3,1	Bad	3,7	3,0
Im Mittel:		3,7	3,1		3,7	3,1

Am Kranken haben wir die Wirkung dieses milden, abgekühlten Bades, wie es bei der Typhusbehandlung vielfach üblich ist, nur dreimal zu untersuchen Gelegenheit gehabt. Das genügte keineswegs, um einen klaren Einblick zu gewinnen über die Wirkung desselben auf die Oxydationsvorgänge im infectirten Organismus. Nur der Vollständigkeit halber möchten wir unsere Beobachtungen hier mittheilen.

O., 20 Jahre alt, Schlosser. Typhus am Ende der 1. Woche. Am 27. Juli betrug in dem Versuch vor dem Bade bei einer Temperatur von 40,2 der Sauerstoffverbrauch pro Kilo und Minute 6,2 ccm, die Kohlensäureabgabe 4,5 ccm, Werthe, die entsprechend der Schwere der Infection und der Steigerung der Eigenwärme auch in anderen Fällen gefunden wurden. Nach dem Bade, das innerhalb 15 Minuten von 30 auf 25° C. abgekühlt worden war, sank die Körperwärme auf 37,4°, stieg aber innerhalb der nächsten 30 Minuten bis zum Beginn des 2. Versuches bis 37,9° und hatte am Schluss des Versuches 39,2° erreicht; mittlere Temperatur während des Versuches

38,5°. Der respiratorische Gaswechsel war gesunken: Sauerstoffverbrauch 5,3 ccm, Kohlensäureabgabe 3,4 ccm.

Am nächsten Tage wurde der Versuch zu derselben Zeit in der gleichen Weise wiederholt. Die Temperatur sank infolge des Bades von 39,7 auf 37,3° und betrug im Mittel während des Versuches nach dem Bade bereits wieder 38,8°. Im Gegensatz zu den Resultaten am vorhergehenden Tage war der Sauerstoffverbrauch nach dem Bade von 4,8 ccm auf 5,8 ccm erhöht.

Am 29. Juli wurde vormittags der gleiche Versuch bei 38,7° Körperwärme vorgenommen. Diesmal hielt sich der Sauerstoffverbrauch vor und nach dem Bade auf der gleichen Höhe von 5,3 ccm, obwohl die Temperatur nach dem Bade nur 37,3° im Mittel betrug.

Die Zusammenstellung dieser Versuchsreihe ergibt folgende Zahlen:

Datum	Vor dem Bade			Nach dem Bade		
	Temp.	Sauerstoffverbrauch	Kohlensäureabgabe	Temp.	Sauerstoffverbrauch	Kohlensäureabgabe
27. 7.	40,2	6,2	4,5	38,5	5,3	3,4
28. 7.	39,7	4,8	3,3	38,8	5,8	4,1
29. 7.	38,7	5,3	3,7	37,3	5,3	3,8
Im Mittel:		5,4	3,8		5,4	3,8

Für die Gewinnung eines eindeutigen Resultats ist die Zahl unserer Versuche zu gering. Zwar war auch beim Fiebernden die Grösse der Oxydationen im Mittel vor und nach dem Bad unverändert geblieben, aber im Einzelnen zeigen sich doch recht grosse Verschiedenheiten, und aus diesem Grunde erscheint es kaum angäng, aus 3 Versuchen Mittelwerthe abzuleiten. Immerhin lässt sich, wenn man bedenkt, dass Schwankungen des Gaswechsels, wie wir sie hier beobachteten, auch ohne Bäderbehandlung bei Typhuskranken während ein und desselben Tags vorkommen, die Möglichkeit, ja Wahrscheinlichkeit hervorheben, dass nach milde abgekühlten Bädern, welche die Temperatur von Kranken doch deutlich herabsetzen, der Gaswechsel nahezu genau so bleibt, wie vorher.

Unsere Versuche reichen, wie schon erwähnt, nicht aus zur definitiven Erledigung der oben genannten Fragen. Aber ein gewisses Urtheil gestatten sie doch und das muss jetzt wohl so formulirt werden:

Zunächst giebt es Kranke mit infectiösen Fiebern, bei denen die Eigenwärme durch mittlere Gaben von Antipyrin und Chinin nicht

im höherem Grade beeinflusst, speciell eine wirkliche Entfieberung nicht erreicht wird. Diese Kranken verhalten sich gegen das Medicament trotz Fieber und Infection genau so wie Gesunde (vgl. Erysipel Nr. 14). Der Grund liegt darin, dass in solchen Fällen die antipyretischen Stoffe jene den Wärmehaushalt regulirenden Stellen im Gehirn, durch welche sie allein eventuell zu wirken imstande sind, nicht beeinflussen können¹⁾, wohl weil die Gaben zu gering sind, um eine wahrscheinlich durch Lähmung der betreffenden nervösen Elemente bedingte Temperaturniedrigung zu erzeugen. Es verändert sich in diesen Fällen weder die Wärmeabgabe noch die Grösse der Oxydationen.

Dass eine Einwirkung der antipyretischen Mittel auf die Temperatur Fiebernder nicht selten völlig ausbleibt, ist ebenso lang bekannt, wie von Seiten der Aerzte verhältnissmässig wenig beachtet. Unsere Untersuchungen fügen den Grund hinzu und stellen auch darin manche Fiebernde und Gesunde einander gleich.

Die Beobachtung am Krankenbett lehrt, dass ganz vorwiegend schwer inficirte Menschen, namentlich in der ersten Zeit der Krankheit, sich so verhalten, also in Perioden, in welchen, wie man wohl sagen darf, infolge der Intensität des Fiebers die Neigung zu erheblicher Wärmeproduction und geringer Wärmeabgabe vorwiegt. Dabei sind die betreffenden Partien des Hirns für die antipyretischen Mittel ebensowenig angreifbar, wie am gesunden Menschen.²⁾

Ferner wissen wir, dass die antipyretischen Mittel, solange sie rein symptomatisch gegeben werden, dann die fieberhafte Temperatur am leichtesten beeinflussen, wenn dieselbe ohnehin Neigung zum Abfall, überhaupt zu Schwankungen zeigt. Das Stadium der steilen Curven im Abdominaltyphus, das hektische Fieber von Tuberculösen und manche Eiterfieber sind hierfür die klassischen Beispiele. In all diesen Fällen tritt sowohl eine Steigerung der Wärmeabgabe durch Erweiterung der Hautgefässe und erhöhte Schweissabsonderung, als auch eine Einschränkung der Wärmeproduction spontan und durch irgend welche Einwirkungen leicht ein, d. h. die in dieser Hinsicht differenten Stellen des Gehirns sind hier leicht zu beeinflussen und auch für Gifte, speciell für antipyretische Substanzen leicht angreifbar. Die längere Dauer der Krankheit und die durch die Infection hervorgerufene Schädigung des ganzen Zellbestandes im kranken Organismus scheint auch die Widerstandskraft jener Zellencomplexe im Gehirn gegen äussere Einwirkungen herabzusetzen.

1) Vgl. Liepelt und Stühlinger l. c.

2) Vgl. Stühlinger l. c.

Es folgt dann in diesen leicht beeinflussbaren Fällen auf die Resorption des eingeführten Antipyreticum ein Sinken der Körperwärme, und das dürfte am Menschen in manchen Fällen zunächst allein durch einen Einfluss auf die Wärmeabgabe, wie unsere Versuche an Tuberculösen zeigen, zu Stande kommen können. Wächst dieselbe — meist geschieht das unter sichtbarer Schweissbildung —, so sinkt bei diesen Menschen, deren Hirn in dem oben genannten Sinne leichter zu beeinflussen ist, die Eigenwärme und häufig wird dieser Vorgang unterstützt durch eine gleichzeitige Verminderung der Wärmeproduction, die in dem geringeren Verbrauch an Sauerstoff ihren Ausdruck findet. Man darf also sagen: die Theile des Gehirns reagiren unter den genannten Umständen im Sinne einer Verminderung der Eigentemperatur.

Dies ist der Erfolg einer milden Wirkung der antipyretischen Mittel; sie vermag in der Hand des kundigen Arztes, speciell auch durch die mit ihr verbundene leichte Narkose, auf manche Kranke sehr wohlthätig zu wirken. Sie trennt sich aber nicht scharf von einer viel stärkeren; dafür ist der S. 264 beschriebene Fall ein deutliches Beispiel. Am Thier konnte Stühlinger die gleichen Verhältnisse experimentell erzeugen. So wie bei fieberhaften Infectiouskrankheiten durch die mannigfaltigsten Einwirkungen ein Temperaturabfall unter schlechtem Allgemeinbefinden des Kranken und zu dessen Nachtheil erreicht werden kann, so vermögen das auch die antipyretischen Mittel zu bewirken. Auch dann bemerkt man gesteigerte Schweissbildung, aber die Patienten sehen verfallen aus; der Puls wird manchmal verlangsamt, häufiger steigt seine Frequenz, unter allen Umständen wird er klein und weich; Cyanose stellt sich ein, die Extremitäten fühlen sich kühl an — kurz, wir haben alle Erscheinungen des Collapses, der Herz- und Gefässlähmung. Im Thierversuch ist dieser Zustand sowohl hinsichtlich seiner Kreislaufs-¹⁾, wie seiner thermischen Verhältnisse²⁾ genau studirt. Wie bekannt, vermögen ihn unter Umständen die pyrogenen Substanzen selbst zu erzeugen. Die Gefahr nicht weniger sog. „schwerer“ Infectionen liegt in seinem Auftreten begründet und manche der alten antipyretischen Mittel wirken, wie schon Schmiedeberg hervorgehoben, nur durch Erzeugung dieses Zustandes temperaturherabsetzend. Dass er gerade bei fieberhaften Infectiouskrankheiten verhältnissmässig leicht eintritt, wird uns durch die Betheiligung der mit Wärme- und Kreislaufs-

1) Romberg u. s. w., Archiv für klin. Medicin Bd. LXV. S. 652.

2) Krehl und Matthes, Archiv für experiment. Pathol. u. Pharmacol. Bd. XXXVIII.

regulation betrauten Hirntheile an diesen Processen verständlich. Auch die sonst harmlosen Antipyretica vermögen ihn hervorzurufen, wenn sie in grossen Gaben oder bei Menschen verabreicht werden, deren Hirn im genannten Sinne empfindlich ist. Auf das Verhältniss dieser beiden Dinge kommt es an; das muss auch der Arzt berücksichtigen, welcher die antipyretischen Substanzen mit Nutzen und ohne Gefahr für den Kranken gebrauchen will.

Tafelerklärung.

An der linken Seite jeder einzelnen Curve sind die Temperaturgrade in der üblichen Weise von 36–41° angegeben. Die Temperaturcurve ist schwarz gezeichnet.

An der rechten Seite stehen die Zahlen 1–9. Sie bedeuten für die Werthe von Sauerstoff und Kohlensäure die Anzahl der Cubikcentimeter pro Kilo und Minute. Die Eintheilung zwischen den ganzen Zahlen ist so gewählt, dass man bequem noch die erste Decimale ablesen kann.

Die Curve für den Sauerstoffverbrauch ist grün, die für die Kohlensäureausscheidung roth gezeichnet.

Für die Grösse des respiratorischen Quotienten, dessen Curve blau gezeichnet ist, bedeuten die Zahlen 1–9 die erste Stelle nach dem Komma, also 5 = 0,5, auch hier kann man in den Zwischenräumen die zweite Decimale noch ablesen.

Das † bedeutet, dass der betreffende Werth in Folge einer antipyretischen Maassnahme beobachtet worden ist; welcher Art dieselbe ist, kann man unter der Rubrik „Vorbedingung“ am Fuss der Curve finden, ferner für jeden einzelnen Versuch: das Datum, die Tageszeit, das für die Minute berechnete reducirte Athemvolumen in Cubikcentimetern und den respiratorischen Quotienten.

XV.

Aus dem pharmakologischem Institut der Universität Christiania.

Ueber eine einfache und genaue Methode zur quantitativen Bestimmung von Quecksilber im Harn.

Von
P. Farup.

Die jetzt gebräuchlichen Methoden zur quantitativen Bestimmung kleiner Quecksilbermengen im Harn gründen sich bekanntlich auf die Eigenschaft des Quecksilbers, mit anderen Metallen Amalgame zu bilden. Das Quecksilber wird entweder durch die Gewichtszunahme des angewendeten Metalles oder durch den Glühverlust des gebildeten Amalgames bestimmt oder auch nach Abdestilliren aus dem Amalgam als metallisches Hg gewogen.

Als die exacteste Methode wird gewöhnlich das von E. Ludwig (1877 u. 1880) angegebene Verfahren angesehen, das in den Hauptzügen darin besteht, dass der angesäuerte Harn mit Zinkstaub geschüttelt und das abfiltrirte amalgamhaltige Metallpulver im Verbrennungsrohr erhitzt wird. Die dabei entweichenden Quecksilberdämpfe werden, um von Wasser und Zersetzungsproducten anhaftender organischer Bestandtheile befreit zu werden, über erhitztes Kupferoxyd und Zinkpulver geleitet, in abgekühlter Vorlage gesammelt, mit Alkohol, Aether und Wasser gewaschen, getrocknet und gewogen. Es liefert dieses Verfahren sehr genaue Resultate, erfordert aber viel Arbeit und Zeit.

Daher wurden bald verschiedene Aenderungen, dahin zielend, einfachere und gleichzeitig exacte Methoden zu erlangen, in Vorschlag gebracht, ohne dass es jedoch, wie aus der von Jolles¹⁾ gegebenen kritischen Uebersicht hervorgeht, gelang, eine Methode ausfindig zu machen, die die Vorzüge der Einfachheit und Genauigkeit vereinigte. Entweder waren die Resultate nicht hinreichend

1) Monatshefte für Chemie 1895. Bd. IX, S. 654.

exact, oder die Ausführung der Analysen nahm, wie z. B. bei dem Verfahren von Winternitz (Fällung des Quecksilbers auf Kupfernetzrollen), das sehr gute Resultate gab, viel zu lange Zeit — mehrere Tage — in Anspruch, um bei grösseren Analysenreihen, wie solche bei Untersuchungen über die Elimination des Quecksilbers während Mercurialeuren erforderlich sind, mit Vortheil angewendet werden zu können.

Die Lösung der Aufgabe, eine zu gleicher Zeit bequeme und exacte Methode zu schaffen, glaubte endlich Jolles¹⁾ durch die Anwendung des von ihm hergestellten „körnigen“ Goldes als Amalgamierungsmittel gefunden zu haben. Es sollte dieses Gold die Eigenschaft besitzen, das metallische, durch Zinnchlörür im angesäuerten Harn ausgeschiedene Quecksilber sehr rasch quantitativ aufzunehmen. Der in angeführter Weise vorbereitete Harn wurde mit dem körnigen Golde einfach geschüttelt (5 Minuten) und das amalgambaltige Gold nach Waschen mit Wasser, Alkohol und Aether sowie Trocknen bei 40° einfach vor und nach dem Glühen gewogen. Die Analyse beansprucht nur 20 Minuten. In Bezug auf Einfachheit und Schnelligkeit lässt demnach dieses Verfahren nichts zu wünschen übrig und nach den Erfahrungen und Beleganalysen von Jolles scheinen auch die Resultate genau zu sein.

In der neuerdings veröffentlichten Arbeit von Schumacher und Jung²⁾ wird aber die Zuverlässigkeit der Jolles'schen Methode bestritten. Genannte Untersucher stellten sich, die von Jolles gegebenen Vorschriften genau befolgend, das körnig-schwammige Gold dar und ausschüttelten damit Sublimatlösungen verschiedener Concentration, in welchen durch Zusatz von Zinnchlörür das Quecksilber in fein vertheiltem Zustande ausgeschieden war. Stets blieb aber, selbst nach dem gründlichsten Umrühren und Schütteln die Flüssigkeit noch trübe, ein Beweis, dass eine vollständige Amalgamirung nicht stattgefunden hatte. Bei vielen „in jeder möglichen Weise“ variirten Versuchen fanden die Verfasser stets bedeutende Verluste (30—50 Proc.) an Quecksilber. Dass eine vollständige Aufnahme des Quecksilbers durch dieses Verfahren nicht erlangt wird, kann ich aus eigener Erfahrung nur bestätigen. Die Lösung blieb ebenfalls bei meinen Versuchen nach der Goldbehandlung noch getrübt. Es erscheint auch von vorneherein nicht wahrscheinlich, dass die zur quantitativen Amalgamirung erforderliche innige Berührung der beiden Metalle bei Anwendung des nicht hinlänglich fein vertheilten und

1) L. c.

2) Dieses Archiv. Bd. XLII, S. 135.

Archiv f. experiment. Pathol. u. Pharmacol. Bd. XLIV.

eine so wenig grosse Oberfläche darbietenden körnigen Goldes zu erreichen ist.

Schumacher und Jung bringen daher eine neue Methode in Vorschlag, indem sie nach Winternitz die Amalgamirung mit mechanischer Filtration verbinden. Sie bedienen sich zu diesem Zwecke des von ihnen erfundenen „Goldasbestes“, d. h. Asbest, der erst mit Goldchloridlösung getränkt, dann getrocknet und in Wasserstoffstrom reducirt ist.

Der Gang der Analyse ist — wegen der Einzelheiten der Ausführung verweise ich auf die eben citirte in diesem Archiv veröffentlichte Arbeit — der folgende:

Ein Liter Harn wird mit chlorsaurem Kalium und Salzsäure, erst unter Erwärmen, nachher zwölf Stunden bei gewöhnlicher Temperatur behandelt und dann mit 100 cem Zinnchlorürlösung versetzt. Der aus Quecksilberkügelchen nebst noch unzerstörten organischen Substanzen bestehende Niederschlag wird auf Asbestfilter abgesaugt, in einen Kolben gespült, mit warmer Kalilauge, um organische Substanzen in Lösung zu bringen, behandelt, und wiederum mit Salzsäure in Ueberschuss und chlorsaurem Kalium versetzt. Nach völliger Zerstörung wird abermals filtrirt und die das Quecksilber jetzt als Chlorid in Lösung enthaltende Flüssigkeit noch warm mit Zinnchlorür gefällt, um schliesslich durch das mit körnigem Gold und Goldasbest beschickte Filtriramalgamirungsröhrchen gesaugt zu werden. Es folgt sodann Auswaschen mit verdünnter Salzsäure, Alkohol und Aether und Trocknen im Luftstrom bis zur Gewichtconstanz. Das Rohr wird stark geglüht und der Glühverlust als Hg in Rechnung gebracht. Die von Schumacher und Jung gegebenen Beleganalysen zeigen befriedigende Resultate und die Bestimmung ist relativ schnell ausführbar, da sich innerhalb 24 Stunden 3 bis 4 Analysen machen lassen.

Als ich eine Reihe Analysen von quecksilberhaltigen Harnen in Angriff nahm, bediente ich mich daher der Schumacher-Jung'schen Methode und kann vollauf bestätigen, dass sie bei sorgfältiger Arbeit sehr exacte Resultate giebt. Ich vereinfachte indessen gleich die Ausführung insofern, als ich mir die Filtrirröhrchen nicht wie Schumacher und Jung selbst vor der Gebläselampe anfertigte, sondern die zu diesem Zwecke sehr geeigneten Soxhlet'schen Zuckerbestimmungsröhrchen benützte, und weiter das Hg direct durch die Gewichtszunahme des Röhrchens, nicht durch den Glühverlust bestimmte. Schumacher und Jung zogen die Bestimmung durch den Glühverlust vor, weil sie zuweilen dadurch Verluste er-

litten, dass kleine Asbesttheilchen während des Saugens mitgerissen wurden. Die Furcht vor derartigen Verlusten ist aber unbegründet, wenn nur der Asbest langfaserig ist und, bevor man zur Analyse schreitet, das beschickte Röhrchen starkem Saugen ausgesetzt worden ist, wobei jedes lose Asbestpartikelchen gleich beseitigt wird. Wie schon gesagt, zeigte sich mir die Schumacher-Jung'sche Methode bei meinen vorläufigen Prüfungen sehr zuverlässig. Ich gebe hier als Belege die Resultate meiner Controllanalysen und erwähne nur noch, dass alle zum Auswaschen des Filtrirröhrchens angewendeten Flüssigkeiten, Wasser, Alkohol und Aether zur Entfernung eventuell vorhandener Staubpartikel zuerst filtrirt und weiter die Halskragen der Flaschen durch Aufsetzen kleiner Bechergläser vor Staub geschützt wurden.

Beleganalysen.

Zugesetzt zu	1 Liter	Wasser	2,21 mg. Hg.	Gefunden	2,4 mg. Hg.
"	" 1	"	4,42	"	4,3
"	" 1	"	2,21	"	2,1
Zugesetzt zu	1 Liter	Harn	4,42 mg. Hg.	Gefunden	4,1 mg. Hg.
"	" 1	"	2,21	"	2,2
"	" 1 1/2	"	2,21	"	2,4
"	" 1 1/2	"	0,88	"	0,9
"	" 1	"	1,32	"	1,4
"	" 1	"	1,32	"	1,2
"	" 1	"	0,88	"	0,8
"	" 1	"	1,11	"	1,3

Die Resultate sind demnach sehr befriedigend. Für die Ausführung grösserer Analysenreihen erschien mir jedoch ein noch einfacheres und weniger zeitraubendes Verfahren wünschenswerth. Nach verschiedenen zu diesem Zwecke angestellten Versuchen bin ich zu einem Verfahren gelangt, das in Bezug auf Genauigkeit der Schumacher-Jung'schen Methode nicht nachsteht und dabei den Vorzug grösserer Einfachheit und Bequemheit besitzt. Wie aus Nachstehendem ersichtlich, stellt meine Methode eine Combination des Ludwig'schen und des Schumacher-Jung'schen Verfahrens dar. Eine wesentliche Ersparniss an Zeit und Arbeit wird dadurch gewonnen, dass die erste, 12 Stunden in Anspruch nehmende Behandlung des Harns mit Salzsäure und chlorsaurem Kalium wegfällt, und ferner dadurch, dass viel weniger Zinnchlorürlösung gebraucht und deshalb die häufige Darstellung dieses Reagens vermieden wird.

Die Ausführung der Analyse geschieht in folgender Weise:

Die Tagcsmenge oder ein aliquoter Theil derselben, z. B. 1 Liter

Harn wird nach Zusatz von 3—4 cem concentrirter Salzsäure in einem geräumigen und starkwandigen, mit kurzem aufsteigendem Kühler oder bequemer mit einem 50 cm langen Glasrohr versehenen Kolben auf dem Wasserbade auf 70—80° erwärmt, alsdann etwa 6 g Zinkstaub zugesetzt und 2 Minuten tüchtig geschüttelt. Nach Erkalten und Absetzen wird die leicht getrübte Flüssigkeit durch eine nicht zu dünne, vorher an die Filtrirscheibe fest angesaugte Schicht von Seidenasbest mittelst der Wasserstrahlpumpe filtrirt. Die untere Fläche der Asbestschicht darf nach beendetem Filtriren nicht durch mitgesaugtes Metallpulver grau gefärbt, sondern muss noch vollständig weiss sein. Der Asbest mit anhaftendem Zinkstaub wird jetzt wieder in den grossen Kolben, wo sich die Hauptmenge des Zinkpulvers befindet, quantitativ hineingebracht. Die an den Wänden des Trichters festhaftenden Metalltheilehen werden mit dem Einführen von 80 cem verdünnter Salzsäure (concentrirte Säure und Wasser zu gleichen Theilen) nachgespült. Nach weiterem Zusatz von 3 g chlorsaurem Kalium wird der wieder mit aufsteigendem Kühler versehene Kolben auf das Wasserbad bis zur vollständigen Lösung des Inhalts gebracht. Nach Erkalten wird die Lösung durch Hartfilter in einen kleinen, etwa 200 cem fassenden Kolben filtrirt, das durch Chlor grüngefärbte Filtrat auf 60° erwärmt und mit frisch bereiteter Zinnchlorürlösung¹⁾ (15—20 cem) im Ueberschuss oder bis zum völligen Verschwinden der grünen Farbe versetzt. Das Quecksilber fällt nun in feinen, die Flüssigkeit gräulich trübenden Kügelchen aus. Nach Erkalten auf etwa 40° filtrirt man endlich durch das Filtriramalgamirröhrchen, welches aus einem gewöhnlichen Soxhlet'schen Reductionsrohr (für Zuckeranalyse) besteht und unten etwas Seidenasbest, dann eine 10 mm hohe Schicht Goldasbest enthält; letzterem noch körniges Gold beizumischen ist überflüssig, denn der weit grösste Theil des Quecksilbers wird sicherlich mechanisch, nicht durch die Amalgamirung festgehalten. Nach beendeter Filtration — das Filtrat darf nicht die geringste Spur einer Trübung zeigen — wird je dreimal mit verdünnter Salzsäure (1—5), Wasser, Alkohol und Aether gewaschen, das Saugen noch 10 Minuten fortgesetzt, und zuletzt während 25—30 Minuten trockene Luft durch das Rohr geleitet. Es geschieht diese Durchleitung in der Richtung gegen den verjüngten Theil des Röhrchens. Bei der einzelnen Analyse wird von dem Goldasbest nur eine Schicht von 1—2 mm grau gefärbt. Eventuell mit dem Luftstrom verdampfendes Quecksilber muss demnach eine

1) Bereitet durch Kochen von überschüssigem Zinn mit conc. Salzsäure und Filtriren durch gehärtetes Filter.

dicke Schicht noch unamalgamirten Goldasbest durchstreichen, welche es festhält, so dass Verluste während des Trocknens nicht zu befürchten sind.

Selbstverständlich wird das Rohr vor der Analyse in gleicher Weise getrocknet. Durch zahlreiche blinde Analysen habe ich mich überzeugt, dass das Gewicht des Rohrs nach derartigem Trocknen entweder constant bleibt oder nur um 0,2 mg im Gewichte schwankt. Da, wie gesagt, nur ein kleiner Theil des Goldasbestes bei jeder Analyse amalgamirt wird, so kann das Rohr ohne Ausglühen zu mehreren Analysen benützt werden.

Die Gegenwart vom Eiweiss oder von Jodiden im Harn beeinträchtigt die Genauigkeit der Resultate nicht.

Beleganalysen.

Wasser.

Zugesetzt zu	1	Liter	Wasser	1,96	mg. Hg.	Gefunden	1,8	mg. Hg.
"	"	1	"	7,82	"	"	7,7	"
"	"	1	"	1,05	"	"	1,1	"

Harn.

Zugesetzt zu	1	Liter	Harn	3,91	mg. Hg.	Gefunden	3,7	mg. Hg.
"	"	1/2	"	3,91	"	"	4,1	"
"	"	1	"	1,96	"	"	1,8	"
"	"	1 1/4	"	3,91	"	"	3,6	"
"	"	3/4	"	1,56	"	"	1,5	"
"	"	1	"	7,82	"	"	7,5	"
"	"	1	"	3,13	"	"	3,1	"
"	"	1 1/2	"	1,56	"	"	1,5	"
"	"	1 1/2	"	0,56	"	"	0,6	"

Pathologischer eiweisshaltiger Harn.

Zugesetzt zu	1	Liter	Harn	3,9	mg. Hg.	Gefunden	4,0	mg. Hg.
--------------	---	-------	------	-----	---------	----------	-----	---------

Jodkaliumhaltiger Harn (0,15 g KJ).

Zugesetzt zu	1	Liter	Harn	3,4	mg. Hg.	Gefunden	3,5	mg. Hg.
--------------	---	-------	------	-----	---------	----------	-----	---------

Die Controllanalysen mit normalem, quecksilberfreiem Harn ergeben keine Gewichtsänderung des Filtrirröhrchens.

Aus dem Gesagten dürfte ersichtlich sein, dass die Resultate der beschriebenen Methode genau und die Ausführung eine verhältnissmässig rasche ist. Es lassen sich im Laufe von 6 Stunden bequem 3 Analysen machen.

XVI.

Aus dem chemischen Laboratorium des physiologischen Instituts in Berlin.

Ueber einige Synthesen im Thierkörper. (1. Mittheilung.)

Von

Dr. med. Herm. Hildebrandt.

I. Piperidin-Derivate.

A. Chemischer Theil.

Bringt man äquimolekulare Mengen von Piperidin, Formaldehyd (40proc. Lösung) und einem Phenol in alkoholischer Lösung zusammen, so tritt sofort eine starke Erwärmung ein; nachdem das Reaktionsgemisch einige Zeit bei gewöhnlicher Temperatur gestanden hat, krystallisirt bei Verwendung gewisser Phenole, nämlich Thymol, Carvacrol, p-Kresol das Reaktionsprodukt aus, während andere Phenole ein flüssiges Produkt liefern. Die entstandenen Basen sind in Säure löslich und werden durch Alkali gefällt, lösen sich ausser in Alkohol in Aether, Benzol, Ligroin. Am leichtesten erfolgt die Bildung des Thymol-Derivates, besonders wenn man entsprechend einer neuerdings vielfach bei Condensationen von Aldehyden gemachten Erfahrung ein wenig Kali- oder Natrium-Hydrat dem Reaktionsgemische zugiebt, während beim isomeren Carvacrol auch dann die Condensation langsamer eintritt. Bei der Darstellung des Thymol-Derivates verfährt man am zweckmässigsten folgendermaassen: 7,5 g Thymol werden in einem Kolben auf dem Wasserbade geschmolzen, dann nach einander 30 cem 96 proc. Alkohol, 10 cem Wasser, 4 cem 40 proc. wässrige Formaldehydlösung, sowie einige Krystalle des fertigen Produktes, schliesslich 4,25 g Piperidin und etwa 0,1 g Kali- oder Natronhydrat zugefügt. Bereits nach einigen kräftigen Schütteln des gut verschlossenen Kolbens beginnt eine rapid zunehmende Krystallisation und nach wenigen Stunden ist der ganze Inhalt des Kolbens zu einer festen Masse erstarrt. Die

Krystalle werden abgesaugt aus heissem Alkohol umkrystallisirt und getrocknet. Die Ausbeute betrug etwa 70 Proc. des Theoretischen. Der Schmelzpunkt liegt bei 149,5°.

Die aus dem isomeren Carvacrol gewonnene Base schmilzt glatt bei 182°. p-Kresol lieferte eine bei 45° schmelzende Base, deren Bildung indess erst nach mehrtägigem Stehen des Reaktionsgemisches erfolgte. (Regelmässige abgestumpfte Pyramiden).

α -Naphthol und β -Naphthol gaben mit Piperidin und Formaldehyd Condensationsprodukte, die bei 135° bezw. 96° schmolzen¹⁾.

Aus der Gruppe der Dihydroxybenzole reagirt sehr stürmisch das Resorcin, namentlich in concentrirter Lösung, bei weitem schwächer Brenzkatechin, die Reactionsproducte waren amorph. Hydrochinon hingegen lieferte — aber erst beim Kochen am Rückflusskühler — ein in schönen Nadeln krystallisirendes Produkt, welches bei 185° schmolz.

$$\begin{array}{c} \text{CH}_2 \quad \text{CH}_2 \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{HN} \quad \text{---} \quad \text{HN} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{CH}_2 \quad \text{CH}_2 \end{array}$$

Aus Piperazin und 2 Molekülen Thymol bezw.

Carvacrol habe ich in analoger Weise Produkte erhalten, die bei 210° bezw. 232° schmolzen.

Unterwirft man die neuen Basen der trockenen Destillation, so ist deutlicher Piperidingeruch wahrnehmbar. Beim Thymol- und Carvacrol-derivat habe ich durch einstündiges Erhitzen mit concentrirter HCl im geschlossenen Rohre bei 100° eine Spaltung herbeigeführt. Beim Oeffnen des Rohres war der typische Thymol- bezw. Carvacrolgeruch, kein Geruch nach Formaldehyd wahrnehmbar. Durch Destilliren mit Wasserdampf gingen aus der sauren Lösung Thymol und Carvacrol bezw. ihr benzylalkoholartiger Abkömmling über, die durch die Farbenreaction mit Eisessig und Schwefelsäure bezw. Grünfärbung mit Fe_2Cl_6 erkannt wurden. Aus alkalischer Lösung wurde durch Wasserdampf Piperidin überdestillirt, das ich durch sein charakteristisches Platinat identificiren konnte.

Uebrigens gehen Thymol sowohl wie Carvacrol zum Theil auch aus concentrirter alkalischer Lösung mit Wasserdampf über, worauf auch Klages²⁾ neuerdings hinweist, als im Gegensatz zum Verhalten anderer Phenole stehend.

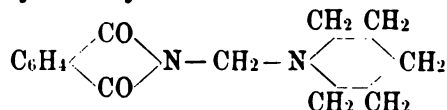
Dass bei den neuen Basen der Formaldehyd in die Reaction eingegriffen hat und es sich nicht um dem Guajaperol von

1) Vgl. Patentschrift der Farbwerke Bayer & Co. No. 59979.

2) Ber. d. chem. Ges. Bd. 32. Nr. 9.

E. Merck ¹⁾ analoge Körper handelt, bestätigte die weitere Untersuchung.

In Uebereinstimmung mit zahlreichen bekannten Condensationsprodukten war anzunehmen, dass der Sauerstoff des Formaldehyd mit dem H der Imidgruppe des Piperidin und einem H des Phenols als Wasser ausgetreten ist. So bildet sich nach den Untersuchungen von F. Sachs ²⁾ aus E. Fischer's Laboratorium durch Condensation von Phtalimid, Formaldehyd und Piperidin das „Phtalylpiperylmethylendiamin“:



Somit käme dem Thymotin-Piperidid und dem isomeren Carvacryl-Piperidid die Zusammensetzung $\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{NO}$ zu.

Thymotinpiperidid.

- I. 0,239 g Substanz
ergaben 0,232 g H_2O und 0,683 g CO_2
- II. 0,2205 g Substanz
ergaben 0,209 g H_2O und 0,6315 g CO_2
- III. 0,2155 g erforderten
8,6 ccm Zehntel Norm. SO_4H_2
- IV. 0,214 g erforderten
9,0 ccm Zehntel Norm. SO_4H_2

Gefunden:

C = 77,93 Proc. 78,09 Proc.
H = 10,78 = 10,53 =
N = 5,88 = 5,5 =

Berechnet für: $\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{NO}$

C = 77,73 Proc.
H = 10,12 =
N = 5,67 =

Zur Ermittlung des N-Gehaltes bediente ich mich zunächst der Kjeldahl-Methode mit der Modification, dass Kalisulfat in Substanz zugefügt wurde. Ich fand jedoch, dass ungemein lange auf dem Drahtnetze gekocht werden musste, bis die Substanz völlig zerstört war. Die erhaltenen Werthe erreichten allerdings diejenigen, welche ich nach dem von Krüger ³⁾ angegebenen Verfahren — Erhitzen mit doppelt-chromsaurem Kali erst im Wasserbade, dann auf dem Drahtnetze — erhielt. Doch möchte ich letzterer Modification wegen der schnellen Ausführbarkeit den Vorzug geben.

Carvacryl-Piperidid.

- I. 0,2165 g Substanz
ergaben 0,205 g H_2O , 0,6195 g CO_2

1) Bericht über d. Jahr 1897, Guajaperol-S. 127; Chaplin & Tunicliffe, Brit. med. Journ. 1897.

2) Ber. d. chem. Ges. Bd. 31, S. 3233.

3) Ber. d. chem. Ges. Bd. 22.

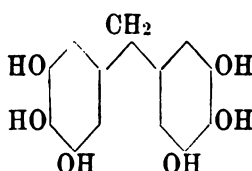
II. 0,272 g brauchten
7,7 ccm Zehntel Norm. SO_4H_2

III. 0,293 g brauchten
8,0 ccm Zehntel Norm. SO_4H_2

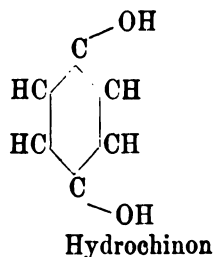
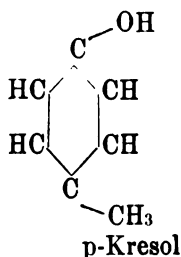
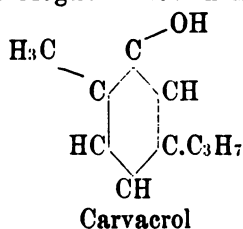
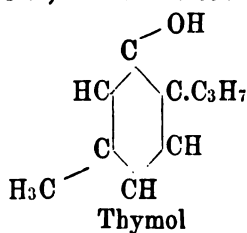
Gefunden:

C = 78.03 Proc; H = 10,52 Proc; N = 5,95 Proc.

Bezüglich des Eingreifens des Formaldehyd in das Phenol ist es nach neueren Anschauungen wahrscheinlich, das es in den Kern, nicht in die Hydroxylgruppe erfolgt. Für das Condensationsprodukt aus Formaldehyd mit 2 Molekülen Pyrogallol stellt z. B. Kahl¹⁾ die Formel auf:



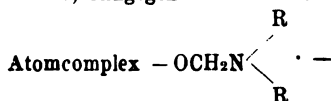
Bezüglich des Ortes des Eingreifens des Formaldehyd in den Benzolkern²⁾ kämen verschiedene Möglichkeiten in Betracht.



Unter der Voraussetzung, dass beim Carvacrol das schwerere Eingreifen des Formaldehyd in den Kern durch die directe Nach-

1) Ber. d. chem. Ges. Bd. 31. S. 444. Vgl. auch die Arbeiten von Manasse und Lederer.

2) Hingegen laut Patentschrift 89979 tritt an Stelle der OH-Gruppe der



barschaft der „schweren Isopropylgruppe“ bedingt ist, käme die p- oder o-Stellung zur Hydroxylgruppe in Frage. Erstere ist indeess beim p-Kresol und Hydrochinon ausgeschlossen. Beim Hydrochinonpiperidid dürften beide OH-Gruppen intact sein: Auf Zusatz von Alkali zur Lösung der Base tritt in gleicher Weise eine Dunkel-färbung ein, wie beim Hydrochinon selbst.

B. Pharmakologischer Theil.

1. Physiologische Wirkung.

Am Kaninchen werden nach Eingabe des Thymotin-, Carvacryl-, p-Kresyl-Piperidids¹⁾ im Grossen und Ganzen die Wirkungen hervorgebracht, welche Fliess²⁾ im Jahre 1883 für das Piperidin angab.

0,5 g per Kilo vom Thymotin- und Carvacrolderivate sind ausreichend, um die typischen Krampfwirkungen des Piperidin herbeizuführen, unter denen gewöhnlich in kürzester Zeit der Tod eintritt. Beim p-Kresolderivate war in Folge seines — durch das Fehlen der Isopropylgruppe bedingten — höheren Gehaltes an Piperidin die acut toxische Dosis kleiner. Die α - und β -Napholderivate zeigten hingegen in entsprechenden Mengen noch nicht die acute Piperidinwirkung.

Oeffnet man einem der Vergiftung mit Thymotinpiperidid erliegenden Thiere den Thorax, so nimmt man nur noch ein schwaches Zucken einzelner Abschnitte des Herzens war; der rechte Ventrikel ist mit Blut überfüllt, so dass der linke relativ klein, das ganze Herz auffallend gross erscheint. Im Herzen befindet sich flüssiges Blut, keine Gerinnsel; die Wandungen sind schlaff. Fliess sah bei seinen Versuchen mit Piperidin Stillstand des Herzens in der Systole; beim Benzylpiperidin erwies die Section Herzdiastole.

Bei dem mir vorliegenden Thymotinpiperidid war die Herzdiastole die Regel, während ich allerdings in einem Falle von interner Piperidinvergiftung entsprechend den Angaben von Fliess das Herz in Systole fand.

Das isomere Carvacrylpiperidid zeigt der hier besprochenen analoge, acute Wirkung, doch hat sich hinsichtlich ihrer Wirkung bei fortgesetzter Darreichung ein nicht unwesentlicher Unterschied zwischen beiden Produkten herausgestellt. Während man Kaninchen

1) Die Basen haben einen exquisit bitteren Geschmack.

2) Du Bois-Reymond's Arch. f. Physiologie 1883, S. 203 ff.

von 2—3 kg tagelang Dosen von 0,6 g des Thymolderivates innerlich darreichen kann, ohne dass die Thiere die Fresslust verlieren, oder erheblich geschädigt werden, sah ich, dass die Thiere, welche die gleiche Menge der isomeren Carvacrolverbindung erhielten, schon nach 2 Tagen die Fresslust verloren, bei weiterer Beobachtung — auch nach Sistirung der Darreichung des Stoffes — stark abmagerten, schliesslich gewöhnlich nach einer Woche eingingen. Während beim Thymolderivat der Koth stets fest blieb, wurde er bei Verfütterung der Carvacrolverbindung bald auffallend weich, selbst diarrhoisch. Bei der Section fanden sich in der Magenschleimhaut spärliche Blutungen von kaffeebrauner Farbe, dagegen zeigte die Schleimhaut des Dünndarms, namentlich des Anfangtheils des Duodenums zahlreiche Blutaustritte neben einer diffusen Röthe. Die Payer'schen Plaques waren geschwollen und zeigten vereinzelte Blutergrüsse. Der Inhalt auch des untersten Darmabschnittes war mangelhaft geformt. Die Nieren boten regelmässig das typische Bild der Stauung: stark dunkelrothe Färbung der Grenzschicht, in der äusseren Zone der Marksubstanz bemerkt man einen schmalen rothen Streifen, der concentrisch zur Rindenperipherie sich hinzieht; bei anderer Gelegenheit habe ich schon darauf hingewiesen ¹⁾, dass man in seinem Bereiche die Gefässe mit grossen Massen rother Blutkörperchen erfüllt sieht. Einen ähnlichen Sectionsbefund boten zwar auch die Thiere dar, welche fortgesetzt grössere Dosen des Thymolderivates erhalten hatten; insbesondere war auch hier der oberste Abschnitt des Dünndarms im Gegensatz zur Magenschleimhaut hauptsächlich afficirt. Auch die Nieren zeigten das Bild der Stauung. Als ich nun, in Folge der schlechten Vertragbarkeit grösserer Dosen der Carvacrolverbindung, kleinere Dosen, etwa 0,2 g darreichte, konnte ich die Darmwirkung vermeiden, ja sie blieb sogar aus, als ich allmählich die Dosis steigerte; die Thiere vertrugen nach jener Vorbehandlung mit kleinen Dosen selbst jene höheren, mit denen ich anfänglich Misserfolge hatte, ohne Durchfälle zu bekommen; doch litt im Uebrigen ihr Allgemeinbefinden mehr, als bei fortgesetzter Darreichung des Thymolderivates.

Die Wirkungen auf das Nervensystem sind zweifellos durch das in dem Produkt enthaltene Piperidin bedingt; auf die geringe Giftigkeit von Thymol hat bereits Husemann ²⁾ hingewiesen und besonders betont, dass die Thymolintoxication durch vollständige Abwesenheit von Convulsionen sich auszeichnet. Auch dem Carvacrol kommt

1) Virchow's Archiv Bd. 121. S. 23.

2) Archiv f. exper. Pathologie u. Pharmacologie Bd. IV.

nach meinen eigens angestellten Untersuchungen eine geringe Giftigkeit zu; die Giftigkeit des Thymols ist nach Husemann zehnmal schwächer, als die des Phenols.

Was die pathologisch anatomischen Veränderungen anbelangt, so dürften an ihrem Zustandekommen ausser dem Piperidin auch die anderen Bestandtheile der vorliegenden Basen betheiligt sein, worauf ich weiter unten zurückkomme.

Einer Besonderheit beim Thymotin-Piperidid will ich gleich hier Erwähnung thun: Ich habe einige Thiere verloren, bei denen die Nieren einen höchst interessanten Befund darboten. Die Organe waren in allen Dimensionen vergrössert und fühlten sich auffallend derb an. Auf dem Durchschnitt sah man bereits mit blossem Auge vom Hilus divergirend nach der Peripherie hinziehende in silbergrauem Farbentone glänzende Strahlen; bei mikroskopischer Betrachtung konnte ich sie an einzelnen Stellen bis in die Rinde verfolgen und zwar waren es augenscheinlich feste Massen, welche die Harnkanälchen ausfüllten. Die Glomeruli habe ich stets frei gefunden. Es machte den Eindruck, dass nur noch wenige Ausführungskanälchen dem abfliessenden Harn zur Verfügung standen; in der That fand sich bei der Section dieser Tiere die Harnblase fast leer. Es ist mir nicht zweifelhaft, dass in diesen Fällen der Tod in Folge der erwähnten Verlegungen der Ausführungsgänge der Nieren eingetreten war! Ich will hier vorwegnehmen, dass Kaninchen unter geeigneten Bedingungen nach der Verabreichung des Thymotinpipe-ridid einen Harn entleeren, in dem sich alsbald zahlreiche Kryställchen ausscheiden; es war daher wahrscheinlich, dass es die zur Ausscheidung kommenden Krystalle sind, welche die erwähnten Verlegungen herbeigeführt haben. Es gelang mir, aus der zerkleinerten Niere durch entsprechende Behandlung reichlich Krystalle rein zu erhalten, welche ich mit den im Harn spontan ausfallenden identificiren konnte. —

Es soll schon hier erwähnt werden, dass es eines — leicht durch Haferfütterung erzielbaren — sauer reagirenden Harnes beim Kaninchen bedarf, um ein spontanes Auskrystallisiren der mit dem Harn ausgeschiedenen Substanz herbeizuführen. — Bei Kaninchen, welche in Folge Grün- oder Rübenfütterung einen alkalischen Harn entleeren, habe ich keine oder nur spärliche Krystalle im Harn, vor allem aber keine Verlegungen in den Ausführungsgängen der Niere gefunden. Es ist nach dem Mitgetheilten sicher, dass die Stellen, wo es zu einer Ablagerung der erwähnten Krystallmassen kommt, identisch sind mit denjenigen, welche der durch die

Nierenepithelien filtrirenden Flüssigkeit den sauren Charakter verleihen.

Bringt man die feingepulverten Basen einem Kaninchen ins Auge, so tritt nach kurzer Zeit Röthung der Bindehaut und stärkere Secretion ein, die Reizwirkung ist beim Carvacrol-Derivat beträchtlicher.

Hunde, denen ich grössere Dosen als 1 g vom Thymol-Derivat in Gelatine-Kapseln oder in Fließ-Papier gehüllt, in den Magen verbrachte, erbrachen stets; kleinere Dosen hatten keine sichtbare Wirkung. Das Carvacrol-Derivat führte bereits zu 1 g heftiges Erbrechen herbei.

Auf subcutane Injection von 1,5 g Thymotin-Piperidid zeigte ein Hund von 9 Kilo keine Vergiftungserscheinungen, ausser verminderter Fresslust.

Die Wirkungsweise der neuen Basen am Frosche äussert sich wie beim Piperidin selbst in centraler Lähmung und Schädigung der motorischen Nerven (Filehne und Heinz¹⁾). Entsprechend dem Verhalten des Piperidin²⁾ zeigt sich auch beim Thymotin-Piperidid neben völliger centraler Lähmung noch kräftige Herzaction; hingegen ging beim Carvacryl-Piperidid mit dem Auftreten völliger Lähmung ein Erlöschen der Ventrikel-Contractionen einher, während der Vorhof noch schwache Contractionen ausführte.

Auch wenn man die gepulverten Substanzen direct auf das freigelegte Herz bringt, sieht man das mit Carvacryl-Piperidid behandelte früher erlahmen; die Frequenz der Herzschläge wird geringer, diese selbst werden schwächer, schliesslich steht der Ventrikel in Diastole still, nur der Vorhof macht noch schwache Zuckungen; das mit Thymotin-Piperidid behandelte Herz schlägt zu gleicher Zeit noch fort.

Bei den mit den Piperidin-Derivaten vergifteten Fröschen war dann auch das Auftreten vereinzelter ungefärbter, stark lichtbrechender Kügelchen in den rothen Blutkörperchen zu constatiren, Veränderungen, wie sie die genannten Autoren bei Vergiftung mit gewissen Substanzen, so auch mit Pyridin-Derivaten³⁾ beobachtet haben.

Noch in einem Punkte habe ich eine Abweichung in der Wirkung meiner Piperidin-Derivate von der des Piperidin beobachtet:

1) Virchow's Archiv Bd. 122, S. 116 ff.

2) l. c. S. 123.

3) l. c. S. 119.

Niemals habe ich bei Winter- wie Sommer-Fröschen ein Stadium gesteigerter Reflex-Erregbarkeit beobachten können, während bei Piperidin häufig, namentlich an Esculenten ein solches von Heinz gesehen wurde. Auch Fliess giebt an, dass ein Frosch nach Injection von salzsaurem Piperidin clonische und tonische Krämpfe bekam und sich ähnlich einem mit Strychnin vergifteten verhielt. Regelmässig soll diesem Autor zufolge auf Injection von N-Methyl-Piperidin ein Stadium erhöhter Erregbarkeit (strychninartig) erfolgen. Für das Pyridin geben auch Harnack und Meyer¹⁾ starke Reflex-übererregbarkeit an. Aethyl-Piperidin $C_5H_{10}NC_2H_5$ wirkt nach den Untersuchungen von Filchner²⁾ ähnlich wie das Coniin.

An eben geworfenen Kaninchen zeigt auch Piperidin lediglich eine betäubende Wirkung, ohne dass es, wie bei erwachsenen, zu einer Steigerung der Erregbarkeit oder Krämpfen kommt, wie ich durch einige Versuche festgestellt habe.

2. Schicksal der Präparate im Thierkörper.

Bei pharmakologischen Untersuchungen am Kaninchen bediene ich mich mit Vorliebe der Haferfütterung: man kann ausschliesslich mit angefeuchtetem Hafer grössere Kaninchen wochenlang ernähren, ohne dass die Thiere in ihrem Wohlbefinden leiden, während jüngere Thiere häufig eingehen. Es leidet bei ihnen wie H. Weiske³⁾ gezeigt hat, die Kalkablagerung in den Knochen, was man durch gleichzeitige Kalkzufuhr verhüten kann. Man hat bei Haferfütterung den Vortheil, dass die Harnmenge gering ist, gewöhnlich volle 24 Stunden nach der Eingabe — vor der man am besten den Inhalt der Blase entleert — zurückgehalten wird, so dass die durch Herabfliessen des Harnes über den Boden des Käfigs bedingten Verluste vermieden werden: Der Harn reagirt stets sauer.

Als ich einem Kaninchen, das derartig genährt wurde, 24 Stunden nach der Eingabe von 0.5 g Thymotin-Piperidid den Harn entleerte, so dass er in eine Porzellanschale floss, begann alsbald eine Krystallisation, während der noch warme Harn bei dem Heraustreten aus der Blase gänzlich flüssig war. Offenbar war durch die nunmehr erfolgte Abkühlung die Krystallbildung hervorgerufen worden. Nach einigen Minuten war der Harn zu einer dickflüssigen Krystallmasse erstarrt: durch Filtriren ev. auch durch Ab-

1) Arch. f. exper. Path. u. Pharm. Bd. 12.

2) Citirt nach Königs: Berl. Ber. Bd. 10. S. 727.

3) Zeitschr. f. physiolog. Chemie Bd. 20.

saugen gelingt es leicht, die Krystalle von der übrigen Flüssigkeit abzutrennen, und durch Waschen mit etwas Wasser sie von dem anhaftenden Farbstoffe zu befreien. Durch Umkrystallisiren aus heissem Wasser und Behandeln mit Thierkohle war die Substanz rein zu erhalten: die lufttrockenen Krystalle zeigen prachtvollen Glanz, stellen unter dem Mikroskope betrachtet grösstentheils regelmässige sechseckige Täfelchen dar. Ihr Schmelzpunkt liegt bei 192° , bei welcher Temperatur Bräunung und Zersetzung eintritt. Bei der trockenen Destillation war deutlicher Piperidingeruch wahrnehmbar, dem entsprechend enthielt die Substanz N, erwies sich aber als schwefelfrei und hinterliess beim Veraschen keinen Rückstand. Die Substanz ist in kaltem Wasser fast unlöslich, löst sich dagegen auf Zusatz von Säure und fällt durch Zusatz von Alkali nicht wieder aus, vorausgesetzt, dass man keine concentrirte Lösung der Substanz verwendet. In concentrirter Lösung entsteht nämlich durch Alkali eine Ausscheidung, die sich durch Verdünnen mit Wasser in Lösung bringen lässt. Aus der alkalischen Lösung kann die Substanz durch Zusatz von Säure bis zur neutralen Reaction wieder krystallinisch ausgeschieden werden; zuweilen erfolgt diese Ausscheidung erst nach längerem Stehen. Ausser in heissem Wasser ist die Substanz nur noch löslich in Eisessig und verdünntem Alkohol; unlöslich in absolutem Alkohol, Aether, Benzol, Toluol. Man könnte meinen, dass die im sauren Harn ausgeschiedene Substanz ein Salz, vielleicht eine Verbindung der ursprünglichen Base mit einer aus dem Organismus stammenden organischen Säure sei; um dies zu entscheiden, habe ich die durch concentrirtes Alkali aus der gesättigten sauren Lösung abgeschiedene Substanz durch Absaugen und häufiges Waschen mit kaltem Wasser bis zum Verschwinden der alkalischen Reaction getrennt. Es ergab sich, dass der so erhaltene Körper identisch mit dem direct aus dem Harn gewonnenen ist; demnach liegt keine salzartige Verbindung vor. Die heisse wässrige Lösung zeigt neutrale Reaction.

Zur quantitativen N-Bestimmung bediente ich mich wiederum der Methode von Krüger. Bei dem Lösen der Substanz in concentrirter SO_4H_2 trat eine prachtvolle Fluorescenz ein: beim durchfallenden Lichte war die Farbe roth, beim auffallenden grün.

I. 0,345 g Substanz
erforderten 8,1 ccm Zehntel normal SO_4H_2

II. 0,204 g Substanz
lieferten 0,151 g H_2O
0,470 g CO_2

Gefunden:	Berechnet für:	
	$C_{23}H_{33}NO_7$	$C_{22}H_{33}NO_7$
C = 62,84 Proc.	C = 63,15 Proc.	C = 62,41 Proc.
H = 8,23 "	H = 8,00 "	H = 7,80 "
N = 3,37 "	N = 3,20 "	N = 3,31 "
O = 25,79 "	O = 25,63 "	O = 26,47 "

Wie die gefundenen Zahlen zeigen, hat das Molekül der ursprünglichen Base eine beträchtliche Vergrößerung erfahren, und zwar muss eine N-freie Gruppe hinzugekommen sein, wodurch sich der N-Gehalt von 5,74 Proc. in der ursprünglichen auf 3,37 Proc. in dem Umwandlungsprodukte erniedrigte.

Weitere Aufschlüsse über die Constitution des neuen Körpers durften von Spaltungsversuchen erwartet werden: ich bediente mich hierzu der 10 proc. Salzsäure. Kocht man die Substanz mit 10 proc. Salzsäure in einem auf einem Drahtnetze befindlichen Kölbchen — mit Rückflusskühler —, so nimmt die Flüssigkeit nach einigen Minuten eine bräunliche Farbe an, allmählich setzen sich an den Seitenwänden braune Massen ab, deren Menge sich mit der Zeit erheblich steigert. Nach mehrstündigem Kochen ist eine undurchsichtige dicke Schicht an den Wandungen abgelagert. Giesst man die übrigbleibende Flüssigkeit durch ein Filter ab und spült den Kolbenrückstand wiederholt mit Wasser nach, so erhält man eine stark braungefärbte Lösung. Setzt man nunmehr concentrirte Natronlauge solange zu, bis die Reaction deutlich alkalisch ist, so entsteht ein flockiger Niederschlag, welcher abfiltrirt und mit heissem Wasser ausgewaschen wird. Diesen Niederschlag habe ich sodann durch Auskochen mit 96 proc. Alkohol in Lösung gebracht, wobei ein kleinerer Theil ungelöst bleibt. Nunmehr wird heiss in ein Becherglas filtrirt. Nach längerem Stehen scheiden sich, wenn die Lösung nicht allzu verdünnt ist, reichlich nadelförmige Krystalle ab, deren Ausscheidung man durch Wasserzusatz begünstigen kann. Durch Behandeln mit Thierkohle und mehrmaliges Umkrystallisiren aus Alkohol, lassen sich die noch etwas dunkel gefärbten Krystalle weiss erhalten¹⁾. Die erhaltene Substanz ist auch in heissem Wasser ganz unlöslich, dagegen löslich in Alkohol, Aether, Benzol, wird durch Säure gelöst und durch Alkali gefällt, zeigt demnach ein mit der ursprünglichen Substanz übereinstimmendes Verhalten. Da aber ausser der Krystallform auch der Schmelzpunkt ein anderer und zwar höher, nämlich

1) Zur Darstellung des Spaltungsproduktes schüttelt man die alkalisch gemachte Flüssigkeit mehrmals mit Aether aus, in welchen die Base übergeht.

bei 151° lag, so entschloss ich mich, auch diese Substanz einer Elementaranalyse zu unterwerfen.

I. 0,205 g gaben	III. 0,213 g erforderten
0,197 g H ₂ O	8,2 ccm Zehntel Normal
0,593 g CO ₂	= 5,389 Proc. N
II. 0,2655 g gaben	IV. 0,204 g erforderten
0,253 g H ₂ O	8,1 ccm
0,770 g CO ₂	= 5,559 Proc. N
	V. 0,249 g erforderten
	9,7 ccm
	= 5,454 Proc. N

Gefunden:

C = 78,89 Proc.,	79,13 Proc.
H = 10,68 "	10,59 "
N = 5,389 "	5,559 Proc., 5,454 "

Berechnet für:

C ₁₇ H ₂₇ NO	C ₁₉ H ₂₉ NO
C = 78,16 Proc.	C = 78,54 Proc.
H = 10,34 "	H = 10,54 "
N = 5,36 "	N = 5,09 "

Wie die Zahlen ergeben, besitzt das Spaltungsproduct einen höheren Gehalt an C und H, einen niedrigeren an N gegenüber der primären Base. Es war nun die Frage, ob der durch Spaltung erhaltene Körper ein durch Kochen mit Säure erhaltenes Kunstproduct sei oder ob es vielleicht diejenige Veränderung der ursprünglichen Base markirt, welche der Organismus zunächst an ihr vorzunehmen befähigt ist. Zur Entscheidung dieser Frage habe ich einem noch ungebrauchten Kaninchen von 1900 g 1,0 g des Spaltungsproductes eingegeben. Ich wählte diese, mit Rücksicht auf die früheren Erfahrungen, etwas grosse Dose, weil ich mit der Möglichkeit rechnen durfte, dass, wenn es sich um ein im Organismus erzeugtes Umwandlungsproduct handelte, vielleicht auch seine Giftigkeit gegenüber der primären Base herabgesetzt sein könnte. Es trat keinerlei Giftwirkung ein, nur war die Athmung und die Herzaction beschleunigt, wie ich das in früheren Versuchen mit der ursprünglichen Substanz beobachtete. Der nach 24 Stunden entleerte Harn zeigte ein gleiches Verhalten wie der nach Eingabe der ursprünglichen Base erhaltene. Die aus ihm isolirte kristallinische Substanz erwies

sich als identisch mit dem nach Eingabe der ursprünglichen Base erhaltenen Harnproducte.

Wenn man wie im obigen Falle 2 einander nahestehende Basen zu vergleichen hat, die sich lediglich, wie obige Formel zeigt, durch ein Atom C und zwei Atome H bezw. ein Mehrfaches unterscheiden, so liegt die Vermuthung nahe, dass es sich um eine Alkylierung handele, indem ein H durch die CH_3 -oder eine homologe Gruppe ersetzt wird.

Eine Methylierung ist im Thierkörper ausser Fr. Hofmeisters¹⁾ Beobachtung, wonach Selen und Tellur in Form ihrer Methylderivate den Organismus verlassen, nur einmal und zwar zuerst durch His zur Beobachtung gekommen. W. His²⁾ stellte fest, dass Pyridin in Methyl-Pyridylammoniumhydroxyd: $\text{OHCH}_3\text{-NC}_5\text{H}_5$ übergeht. Später hat R. Cohn³⁾ diesen Befund bestätigt und dahin ergänzt, dass das nach den von His angewandten Methoden aus dem Harn erhaltene Product identisch ist mit demjenigen, welches man durch directe Behandlung von Pyridin mit Methyljodid erhält. Abweichend hiervon geht nach diesem Autor das Picolin, welches in der dem N benachbarten Gruppe ein Methyl hat, als Carbonsäure aus dem Körper, ein Vorgang, der auch sonst Analoga hat, wie der von Ziegler⁴⁾ gefundene Uebergang von Cymol in Cuminsäure. Es wird dadurch erklärlich, dass His nach seiner Methode bei Verfütterung von Picolin kein Methylproduct fand. Ebenso negativ fiel bei His die Untersuchung aus, als er Piperidin verfütterte. Fliess⁵⁾ nimmt für Piperidin „notorische ausserordentlich rasche Oxydirbarkeit im Organismus des Warmblüters“ an.

Directe Versuche über das Schicksal des Piperidin im Organismus liegen sonst nicht vor: ich selbst habe nach Eingabe der in Betracht zu ziehenden kleinen, beim Kaninchen möglichen Dosen freies Piperidin im Harn wiederfinden bezw. aus der von ihm eingegangenen Verbindung abspalten können. Der alkalisch gemachte Harn wurde direct mit Wasserdampf destillirt, das alkalische Destillat bis zur schwachsauren Reaction mit HCl versetzt, zur Trockene eingedampft, mit HCl haltigem siedendem Alkohol aufgenommen; dem Filtrat wurde Platinchlorid (10 proc. Lösung) zugesetzt. Beim

1) Arch. f. experiment. Path. u. Pharmak. Bd. XXXIII S. 198.

2) Archiv f. experiment. Path. u. Pharmakol. Bd. XXII S. 257.

3) Zeitschrift f. physiol. Chemie Bd. XVIII. S. 123.

4) Archiv f. experiment. Pathol. u. Pharmakol. Bd. I. S. 65.

5) l. c. S. 203.

Abkühlen trat ein theils amorpher theils in orangefarbenen Nadeln erscheinender Niederschlag auf; bei nochmaligem Erhitzen lösten sich nur diese Nadeln; es wurde dann heiss filtrirt, beim Abkühlen schieden sich nunmehr ausschliesslich jene orangefarbenen Nadeln aus, welche auf dem Filter gesammelt, mit absolutem Alkohol gewaschen den Schmelzpunkt 198° zeigten. Eine Platinbestimmung ergab einen Gehalt von 30,77 Proc. entsprechend der Formel $(C_5H_{11}NHCl)_2PtCl_4$, aus welcher 30,3 Proc. sich berechnen.

Ich will hier einige Versuche mittheilen die ich anstellte, um zu einer der ursprünglichen durch eine Methylgruppe überlegenen Base zu gelangen. Ich stellte nach der von Ladenburg¹⁾ angegebenen Methode durch Reduction des α -Picolins mittels Natrium und Alkohol das α -Methylpiperidin oder Pipecolin dar. Als ich jedoch diese Base in der bekannten Weise mit Formaldehyd und Thymol in alkoholischer Lösung zusammenbrachte, trat kaum Erwärmung, jedenfalls auch nicht die erwartete Reaction ein. Das am N einfach-methylirte Piperidin habe ich nach dem von Ladenburg²⁾ angegebenen Verfahren durch Erhitzen von Piperidinchlorhydrat mit Methylalkohol auf 200° hergestellt³⁾; die bei 104 bis 105° übergehende Portion musste das N-Methylpiperidin enthalten. Als ich dieses mit Formaldehyd und Thymol reagiren liess, trat nach längerer Zeit eine geringe Menge einer festen Verbindung auf, die aber wohl durch eine gewisse Menge bei der Reaction unverändert gebliebenen und mit übergegangenen Piperidins bedingt war.

Schliesslich habe ich das fertige Thymotin-Piperidid durch Behandeln mit Methyljodid zu methyliren versucht: die Reaction musste natürlich in der Kälte vorgenommen werden, um ein Eingreifen des Methyljodids in die Hydroxyl-Gruppe des Thymols zu vermeiden. Setzt man zu einer warmen Lösung der primären Base in Methylalkohol Methyljodid, so tritt auch nach mehrstündigem Stehen keine Abscheidung ein, während sonst eine solche nach einiger Zeit zu erfolgen pflegt; auch Zusatz von wenig Wasser ruft keine Abscheidung hervor. Durch Zugeben der dem angewandten Methyljodid entsprechenden Menge Kalihydrat entsteht eine Trübung; bisweilen tritt Krystallbildung auf, doch gelang es mir nicht, die Bedingungen festzustellen, unter denen eine solche regelmässig erfolgt. Tritt die

1) Annalen Bd. 247. 62.

2) l. c. S. 55.

3) Dieser Versuch wurde unternommen, weil ein am N zwei Methylgruppen tragendes Piperidin, das Dimethylpiperidin bekannt ist.

Krystallisation nicht alsbald auf, so nimmt die ganze Flüssigkeit allmählich einen gelbbraunen Farbenton an, ohne dass später noch Krystallbildung erfolgt. Verdünnt man jedoch nach dem Zufügen des Kalihydrats mit Wasser, so erhält man einen amorphen Niederschlag, der sich durch Absaugen trennen und durch Umkrystallisiren aus Alkohol reinigen lässt. Diese Krystalle gleichen jenen, die unter Umständen direct entstehen. Es gelang mir, einige Gramm dieser krystallinischen Verbindung zu erhalten; sie schmolz bei 151° , das Platindoppelsalz schmolz bei 216° ; bei dieser Temperatur tritt auch Zersetzung ein. Das gleiche Verhalten zeigte das vorhin erwähnte Spaltungsproduct aus der Harnsubstanz. Ich hegte demnach Zweifel an der Identität der nunmehr erhaltenen Substanz mit der ursprünglichen Base. Aufschluss erwartete ich auch hier von der Analyse auf C und H.

Es gaben 0,212 g Substanz

0,609 g CO_2 = 78,34 Proc. C

0,206 g H_2O = 10,80 = H

Die erhaltenen Werthe stimmen namentlich bezüglich des C-Gehaltes besser mit den durch die Analyse des Spaltungsproductes erhaltenen als mit denen der ursprünglichen Substanz, entsprechend den berechneten Werthen.

Durch Bestimmung der Molekulargewichte sicheren Aufschluss über die Beziehungen der erhaltenen Körper zu einander zu erhalten, erschien wegen der sehr nahe gelegenen und dabei hohen Molekulargewichte — 247 bzw. 261 — aussichtslos. Dagegen schien Erfolg verheissend eine Pt Bestimmung ihrer Platindoppelsalze.

Auf Zusatz von Platinchlorid (1 zu 10) zur salzsauren heissen Lösung der Basen in absolutem Alkohol entstand kein Niederschlag, doch trat nach längerem Stehen eine reichliche Krystallisation ein. Die Pt Bestimmungen der bei 100° getrockneten Krystalle ergaben folgendes Resultat:

I. Primäre Base

a) 0,629 g Substanz gaben 0,140 g Pt.

b) 0,2487 g Substanz gaben 0,0532 g Pt.

Gefunden: Pt = 22,25 Proc., 21,39 Proc.

Berechnet für:

$(\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{NOHCl})_2 \text{PtCl}_4$

Pt = 21,56 Proc.

II. Spaltungsprodukt der Harnsubstanz

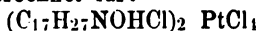
a) 0,217 g Substanz gaben 0,045 g Pt.

Gefunden: Pt = 20,73 Proc.

b) 0,2195 g Substanz gaben 0,046 g Pt.

Gefunden: Pt = 20,95 Proc.

Berechnet für:



Pt = 20,91 Proc.

III. Base behandelt mit Methyljodid

0,2965 g Substanz gaben 0,061 g Pt.

Gefunden: Pt = 20,57 Proc.

[Berechnet für
 $(\text{C}_{18}\text{H}_{29}\text{NOHCl})_2 \text{PtCl}_4$
 Pt = 20,03 Proc.]

Bei der Annahme eines höheren Alkyls oder zweier Methylgruppen im Molekül des Spaltungsproductes oder des durch Einwirkung von Methyljodid erhaltenen würde sich ein Pt-Gehalt von 20,03 berechnen, der jedoch allzusehr von den erhaltenen Zahlen (cf Nr. II) abweichen würde.

Es deuten demnach diese Ergebnisse darauf hin, dass das Spaltungsproduct sowohl wie die durch Einwirkung von Methyljodid erhaltene Base ein dem Ersatz von 1 H durch die Methylgruppe entsprechendes höheres Molekulargewicht haben.

Ich habe bereits erwähnt, dass auch in physiologischer Beziehung ein wesentlicher Unterschied zu Tage tritt. Eine — auch unter Berücksichtigung des höheren Molekulargewichts — grössere Dose des Spaltungsproductes wird vom Kaninchen vertragen, ohne die charakteristischen Vergiftungserscheinungen hervorzurufen. Ebenso zeigt das durch Behandlung mit Methyljodid erhaltene Product eine geringere Giftigkeit für das Kaninchen, wie ich durch folgende Versuchsanordnung sicher gestellt habe.

Von 2 demselben Wurf entstammenden Kaninchen (1250 bzw. 1270 g) erhielt erst das kleinere Thier von dem durch Behandlung mit Methyljodid gewonnenen Producte 0,74 g — unter Berücksichtigung der Verschiedenheit der Molekulargewichte 247 und 261 —, unmittelbar darauf das grössere 0,7-g der primären Base. 15 Min. nach der Eingabe begannen beim letzteren die typischen oben beschriebenen Krämpfe, die etwa 10 Minuten anhielten und mit dem Tode des Thieres endigten. Das kleinere Thier, welches das

Methylderivat erhalten hatte, zeigte keine Spur einer krampferregenden Wirkung. Zu beobachten war lediglich etwas beschleunigte Athmung und Herzaction; bald auch frass das Thier wieder und zeigte anscheinend keine Alteration seines Allgemeinbefindens. Der am nächsten Morgen gelassene Harn enthielt dasselbe krystallinische Product, welches ich nach Verfütterung der primären Base gefunden habe.

Es ist bisher noch nicht erörtert worden, welcher Natur der Bestandtheil der Harnsubstanz ist, welcher durch Kochen mit 10 proc. HCl eliminirt wurde und die eben besprochene methylierte Base zurückliess. Es entsprachen ihr offenbar jene amorphen braunen Massen, welche beim Kochen mit HCl an den Wandungen des Kolbens sich absetzten. Unterbricht man den Spaltungsprocess und bringt eine kleine Menge der noch im Kolben befindlichen erkalteten Flüssigkeit — nachdem man sie schwach alkalisch gemacht hat — in siedende Fehling'sche Lösung, so tritt sofort starke Reduction ein. Ferner zeigt das noch unveränderte Harnproduct deutliche Linksdrehung der Polarisationsebene. Die Drehung beträgt bei Verwendung einer 2 proc. salzsauren Lösung 4° im 1 dm Rohre. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass es sich hier um Glykuronsäure handelt. Die unversehrte gepaarte Verbindung hat nicht die Eigenschaft, Fehling'sche Lösung zu reduciren.

In allen Fällen, wo bisher Paarungen mit Glykuronsäure im Thierkörper nachgewiesen sind, handelt es sich um ein Eingreifen der letzteren in eine verfügbare Hydroxylgruppe, sei es dass diese in der eingeführten Substanz enthalten ist oder durch Veränderungen, die der Organismus an ihr vornimmt, entstanden ist. Ich erwähne nur als Beispiel für letzteren Fall die Camphoglykuronsäure, welcher das durch Oxydation aus dem Campher gebildete Campherol zu Grunde liegt.

Nun habe ich bereits Anfangs betont, dass wahrscheinlich bei der primären Base die OH-Gruppe des Thymols frei geblieben ist: Es lag demnach die Möglichkeit vor, dass hier das Eingreifen der Glykuronsäure erfolgte.

E. Külz¹⁾ war der erste, welcher darauf hinwies, dass Thymol den Organismus als gepaarte Glykuronsäure verlässt, obwohl es ihm nicht gelang, die gepaarte Verbindung rein darzustellen. Später hat F. Blum²⁾ in E. Baumanns Laboratorium durch Versetzen des

1) Zeitschr. f. Biologie Bd. XXVII.

2) Zeitschrift f. physiol. Chemie Bd. XVI.

von Typhuskranken, denen Thymol als Medication verabfolgt wurde, gelassenen Harnes mit Salzsäure und unterchlorigsaurem Natrium eine Dichlorthymolglykuronsäure krystallinisch erhalten. Unlängst haben endlich Katsuyama und Hata¹⁾ nach der gleichen Methode eine Verbindung aus dem Kaninchenharn nach der Eingabe von Thymol isolirt, welche sich von der durch Blum beim Menschen erhaltenen durch den höheren Schmelzpunkt 125° unterscheidet, während Blums Säure bei 118° schmolz.

Die Werthe, welche ich für das nach Fütterung von Thymotinpiperidid im Harn erscheinende Product erhalten habe, stimmen auf die Formel $C_{23}H_{35}NO_7$ (vgl. oben); zieht man hiervon ab die für das Spaltungsproduct erhaltenen Zahlen $C_{17}H_{27}NO$, so resultirt $C_6H_8O_6$; da man nun für die Glykuronsäure die Formel $C_6H_{10}O_7$ festgestellt hat, so musste die Vereinigung unter Austritt von 1 Mol. H_2O erfolgt sein. Die Auffassung, dass die Vereinigung von Glykuronsäure mit dem fraglichen Paarling unter Austritt von 1 Mol. H_2O stattfindet, hat Schmiedeberg²⁾ auf Grund seiner Untersuchungen über die Camphoglykuronsäure vertreten. Nach Baumann und Blum hingegen erfolgt bei der Thymolglykuronsäure kein Wasseraustritt. Ich stellte auf rechnerischem Wege fest, dass wenn ich noch ein Molekül Wasser in der von mir im Harn gefundenen Verbindung annahm, Werthe resultiren, die allzusehr von den durch die Analyse gefundenen abweichen. Nun hatte ich das fragliche Product bei 100° getrocknet, bis keine Gewichtsabnahme mehr erfolgte. Baumann und Blum weisen darauf hin, dass im Molekül der Thymolglykuronsäure Gelegenheit zu Wasseraustritt beim scharfen Trocknen gegeben ist, weshalb sie sich darauf beschränkt haben ihre Substanz über Schwefelsäure zu trocknen. Ich fand in besonderen Versuchen, dass die von mir gewonnene Substanz gepulvert und lufttrocken gemacht, wenn sie mehrere Stunden bei 50° oder tagelang über Schwefelsäure aufbewahrt worden war, beim Erhitzen auf 100° durchschnittlich noch 12 Proc. Wasser verlor. So verloren 0,522 g nach 12stündigem Aufenthalt bei 50°: 0,064 g = 12,26 Proc.; 0,247 g nach 8 wöchentlichem Stehen über Schwefelsäure 0,034 g = 13,76 Proc., wenn ich die Substanz alsdann bei 100° bis zur Gewichtskonstanz trocknete. Die vorher atlasglänzenden Krystalle nahmen bei dieser Temperatur sehr bald ein undurchsichtiges weisses Aussehen an, ihr Volumen vergrösserte sich, Bräunung trat nicht ein. Die Substanz behielt auch ihre sonstigen Eigenschaften bei.

1) Ber. d. Deutsch. Chem. Ges. Bd. XXXI. S. 2583.

2) Zeitschr. f. physiolog. Chemie Bd. III.

Nun ergibt die Rechnung, dass eine Substanz, welche durch einen entsprechenden Wasserverlust die oben ermittelte Formel $C_{23}H_{35}NO_7$ ergibt, $3\frac{1}{2}$ Moleküle Wasser enthalten haben muss; der Gewichtsverlust musste unter diesen Umständen 12,60 Proc. betragen, was annähernd dem thatsächlich gefundenen Werthe entspricht; bei blossem Stehen über Schwefelsäure dagegen wurde noch etwas mehr Wasser zurückbehalten. Um den sicheren Nachweis zu führen, dass der Gewichtsverlust lediglich durch Wasserafgabe bedingt ist, habe ich einen Theil der Substanz 12 Stunden lang bei 50° getrocknet und nach vorübergehendem Stehen über Cl_2Ca analysirt.

Es gaben 0,1475 g Substanz

0,1152 H_2O , 0,2975 CO_2

Gefunden: 55 Proc. C; 8,43 Proc. H

Berechnet für

$C_{23}H_{35}NO_7 + 3\frac{1}{2}$ Mol. H_2O

55,2 Proc. C; 8,40 Proc. H.

Der Glykuronsäureverbindung kommt hiernach fast genau das Molekulargewicht „500“ zu.

Es gelang mir aus der gepaarten Verbindung die freie Glykuronsäure krystallinisch darzustellen. Zur Spaltung wurde nicht Salzsäure, sondern 5 proc. Schwefelsäure verwendet, weil es darauf ankam, die verwendete Säure nachträglich wieder zu entfernen. Als ich den Spaltungsprocess nach einigen Stunden unterbrach, war bereits eine erhebliche Menge der gepaarten Verbindung zerstört. Die filtrirte Lösung wurde zur Entfernung der Schwefelsäure mit Barytwasser so lange versetzt, bis im Filtrat durch Chlorbaryum kein Niederschlag mehr erzeugt wurde. Die durch Filtriren erhaltene Lösung zeigte neutrale Reaction, was auf den ersten Blick gegen Anwesenheit von Glykuronsäure zu sprechen schien, da diese saure Reaction hat. Nun war aber zu bedenken, dass gleichzeitig das basische Spaltungsproduct sich gebildet hatte, und dieses konnte die saure Reaction der Glykuronsäure compensiren. Ich habe deshalb die erhaltene Lösung mit Barytwasser im Ueberschuss versetzt, mit Aether zur Entfernung der Base mehrmals ausgeschüttelt, mit Schwefelsäure angesäuert zur Entfernung des Baryts, und die zu viel zugesetzte Schwefelsäure wiederum durch Baryt entfernt. Die nunmehr erhaltene, vom Spaltungsproduct freie Lösung reagirte deutlich sauer und reducirte Fehling'sche Lösung. Durch Zusatz von KOH wurde genau neutralisirt, mit Thierkohle entfärbt und über Schwefelsäure zur Krystallisation aufgestellt. Die Krystallisation erfolgte zwar, doch schied sich gleichzeitig noch un-

zersetzte gepaarte Verbindung aus, welche sich nicht vom glykuronsauren Kali trennen liess. In weiteren Versuchen bin ich daher so verfahren, dass ich die gepaarte Verbindung mit concentrirter Schwefelsäure und zwar so lange kochte, bis in einer Probe nach der Entfernung des basischen Spaltungsproductes durch Aether bei weiterem Kochen mit Schwefelsäure kein neues Spaltungsproduct mehr nachzuweisen war. Es erwies sich ein 10stündiges Kochen mit 6 proc. Schwefelsäure am Rückflusskühler erforderlich, wenn ich von 3 g der gepaarten Verbindung ausging. Die nunmehr nach dem geschilderten Verfahren schliesslich erhaltene Lösung der Glykuronsäure zeigte deutliche Rechtsdrehung im Gegensatz zum Verhalten der gepaarten Verbindung. Das Kalisalz der abgespaltenen Glykuronsäure krystallisirt in charakteristischen „blumenkohlartigen Windungen“ und erweist sich als identisch mit einem aus Euxanthinsäure dargestellten mir vorliegenden Originalpräparate, wie durch den übereinstimmenden Schmelzpunkt von 124° festgestellt wurde.

Lediglich durch erhöhten Druck und gesteigerte Temperatur liess sich keine Spaltung der gepaarten Verbindung herbeiführen, im Gegensatz zum Verhalten der Euxanthinsäure.

Nach Verfütterung der isomeren Carvacrolverbindung tritt im Harn spontan keine Krystallisation ein; dass aber im Harn eine Glykuronsäureverbindung auftritt, ist leicht zu entscheiden, wenn man den Harn mit Mineralsäure kocht; das alkalisch gemachte Filtrat zeigt starke Reduction der Fehling'schen Lösung. In den ersten Versuchen die ich am Kaninchen anstellte, fand ich durch Versetzen des Harns mit Natronlauge bis zur alkalischen Reaction, Filtriren und Waschen des Niederschlages mit Wasser, Umkrystallisiren aus Alkohol ein Product, welches dem ursprünglichen ähnlich war. Jedoch war in diesen Versuchen Durchfall eingetreten (vgl. oben) und vielleicht aus dem Darminhalte unverändertes Material in den Harn gelangt. Die mit dem Harn ausgeschiedene gepaarte Verbindung gewann ich dadurch, dass ich den Harn zur Trockene eindampfte, den Rückstand mit 90 Proc. Alkohol auskochte, den Verdunstungsrückstand mit wenig heissem Wasser aufnahm, mit Thierkohle behandelte und heiss filtrirte. Nach längerem Stehen schieden sich gewöhnlich — wenn auch nicht sehr zahlreiche — Krystalle ab, die den Schmelzpunkt 210° hatten. Auch hier hat offenbar die Glykuronsäure in die Hydroxylgruppe des Carvacrol eingegriffen. Da über das Schicksal des Carvacrol im Organismus noch keine Angaben vorliegen, habe ich in besonderen Versuchen festgestellt, dass der nach Carvacroleinfuhr vom Kaninchen entleerte Harn ebenfalls eine gepaarte

Glykuronsäure enthält. Mittels des Verfahrens von Blum dürfte es auch gelingen, die entsprechende Chlorverbindung herzustellen. Ich fand wenigstens, dass der durch Zusatz von Salzsäure und unterchlorigsaurem Natrium erhaltene Niederschlag mit HCl gekocht stark reducirende Eigenschaften erhielt.

Da mich mit Rücksicht auf die obigen Ergebnisse besonders das etwaige Spaltungsproduct der gepaarten Verbindung nach Eingabe von Carvacryl-Piperidid interessirte, bin ich zur Gewinnung von Material so verfahren, dass ich den nach der Eingabe der Base entleerten Harn nach Zusatz von 10 Proc. HCl am Rückflusskühler mehrere Stunden kochte. Die Isolirung des Spaltungsproductes geschah in derselben Weise, wie ich oben angegeben habe. Durch Versetzen der alkoholischen Lösung mit Platinchlorid erhielt ich das Platindoppelsalz, welches bei 236° schmolz und sich zersetzte. Eine Pt-Bestimmung ergab folgendes Resultat:

0,322 g Substanz gaben
0,066 Pt.
Gefunden 20,49 Proc. Pt.
Berechnet für
 $(C_{17}H_{27}NOHCl)_2 PtCl_4$
Pt = 20,91 Proc.

Eine Verbrennung der Base, welche bei 183° schmilzt, ergab folgendes:

0,2035 g Substanz gaben
0,194 g H_2O = 10,59 Proc. H
0,5895 g CO_2 = 79,00 Proc. C
Berechnet für
 $C_{17}H_{27}NO$
H = 10,34 Proc.
C = 75,16 Proc.

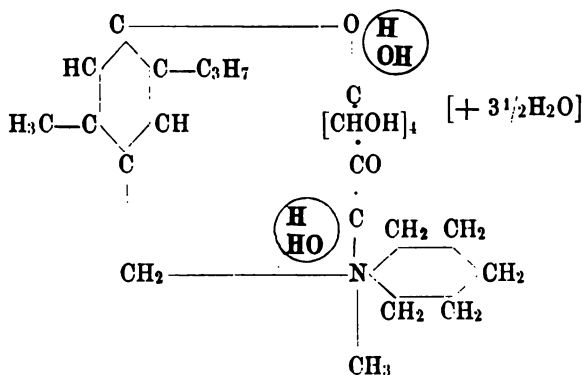
Nach Verabreichung der Condensationsprodukte aus Piperazin mit 2 Molekülen Thymol bezw. Carvacrol erschienen ebenfalls gepaarte Glykuronsäureverbindungen im Harn.

Nach Verabreichung des Hydrochinonpiperidid wurde ein Harn entleert, welcher auffallend nachdunkelte, ähnlich wie der nach Eingabe von Hydrochinon selbst gelassene; es bestätigt dieser Befund, dass, wie oben angenommen, auch bei Hydrochinon der Formaldehyd in den Benzolkern eingegriffen hat!

Die Glykuronsäureverbindung des Thymotinpiperidid ist für Kaninchen völlig indifferent; ich habe selbst 5 g auf einmal eingegeben — mit Rücksicht auf die obigen Erfahrungen wurde ein

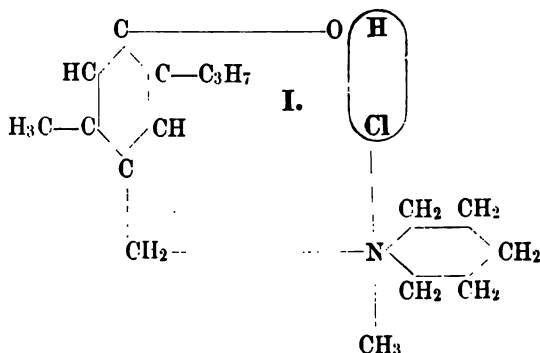
Kaninchen mit alkalischem Harn gewählt — ohne dass irgend welche Vergiftungserscheinungen auftraten. Auch wurde das eingegebene Product unverändert durch den Harn wieder ausgeschieden.

Der Unterschied bezügl. der Giftigkeit der primären Base gegenüber dem Paarungsproduct ist nach dem bisher Ermittelten durch 2 Momente bedingt: Einmal durch den Eintritt einer Methylgruppe. Man kann annehmen, dass sich zunächst Methylalkohol an das tertiäre N addirt und die dabei entstehende quaternäre Ammoniumhydroxydbase mit der COOH-Gruppe der Glykuronsäure Wasser abspaltet, während andererseits die COH-(Aldehyd)-Gruppe der Glykuronsäure mit dem in Para-Stellung des Benzolkernes befindlichen Phenolhydroxyl sich paart, der nebenstehenden Formel entsprechend:

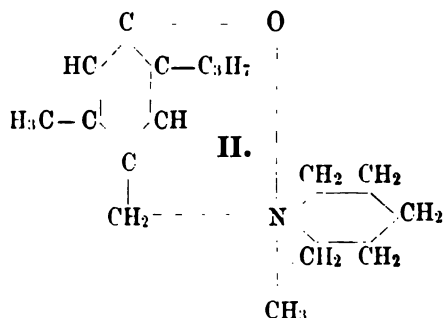


Diese Constitution der gepaarten Verbindung erklärt ungezwungen die Thatsache der absolut neutralen Reaction ihrer Lösung.

Bei der Spaltung der Verbindung mit Mineralsäure werden sich Ammoniumhydroxylsalze der entsprechenden Säure bilden, z. B. das Chlorid (cf. Formel I), in welchen beim Behandeln mit Alkalien



unter Abspaltung von Säure eine chinonartige Bindung zwischen dem tertiären N und dem Phenolsauerstoff stattfindet (cf. Formel II).



Hiermit dürfte die geringere Giftigkeit des Spaltungsproductes in Zusammenhang stehen.

Es wurde bereits oben die geringere Giftigkeit der secundären methylirten Base gegenüber der primären betont. Erhebliche Steigerung der Dosis des Spaltungsproductes bewirkt allerdings das Auftreten von acuten Vergiftungserscheinungen, die den der primären Base eigenen entsprechen. Zu ihrem Auftreten ist jedoch nahezu die doppelte Dosis erforderlichlich.

Zu der Herabsetzung der Toxicität von Verbindungen durch Methylierung giebt es genug Analoga: Die geringere Giftigkeit des Methylstrychnins gegenüber dem Strychnin ist von mehreren Seiten angegeben worden; Brown und Fraser ¹⁾ untersuchten die Methylproducte von Brucin, Morphin, Nicotin und fanden, dass sie weniger giftig sind, als ihre Radicale. Filehne ²⁾ fand, dass Theobromin die Muskeln noch leichter erstarren lässt als Coffein; noch ausgesprochener hat diese Wirkung das Xanthin.

Es war von Interesse, nachzusehen, ob neben der gepaarten Verbindung im Harn auch unveränderte primäre Base bzw. deren Methylproduct sich finde. Der Harn wurde mit Natronlauge bis zur alkalischen Reaction versetzt, der Niederschlag gewaschen und versucht, eine Base daraus zu gewinnen. Nur in einem Falle, wo es sich um ein Kaninchen handelte, welches nach der Eingabe der primären Base anhaltende Vergiftungserscheinungen darbot, gelang es mir, etwa 0,1 g einer in Nadeln krystallisirenden Substanz zu gewinnen, welche meinen Basen entsprach und bei 151° schmolz;

1) l. c. S. 61.

2) Journ. of. anatomy and physiology 2. Ser. 11.

3) Arch. f. Anat. u. Physiologie; Physiolog. Abth. 1856.

ich stellte das Platinsalz dar, welches 20,89 Proc. Pt. enthielt, während sich für die Methylverbindung 20,91 Proc. berechnen. Es dürfte hieraus hervorgehen, dass der primäre Vorgang, den die ursprüngliche Base im Organismus erfährt, in einer Methylierung besteht; secundär lagert sich die Glykuronsäure an; hierdurch führt der Organismus die Substanz in eine völlig indifferente Verbindung über.

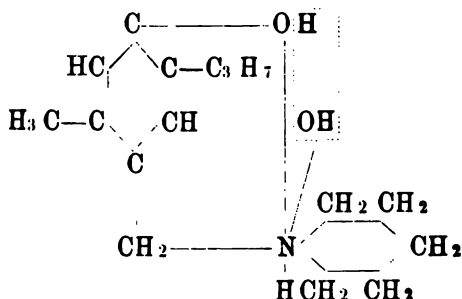
In der Reihe der eigentlichen Benzolderivate haben wir Beispiele dafür, dass durch den Eintritt gewisser Atomcomplexe in die Seitenkette die toxische Wirkung aufgehoben wird. Nencki und Boutmy³⁾ haben gezeigt, dass der Eintritt einer Carboxylgruppe auch in complicirte organische Verbindungen diesen Beständigkeit den vitalen Processen gegenüber verleiht.

So wird die durch Einwirkung von Malonsäure auf Anilin erhaltene Malonanilsäure $C_6H_5NH \cdot CO \cdot CH_2 \cdot COOH$ unverändert ausgeschieden und ist wesentlich weniger giftig als das Acetanilid, von dem sie sich dadurch unterscheidet, dass ein H der CH_3 -Gruppe durch Carboxyl ersetzt ist. Die Phenacetincarbonsäure, welche sich zum Phenacetin chemisch analog verhält, ist unwirksam. Dagegen Ersatz desselben H durch NH_2 lässt das Phenokol entstehen, welchem pharmokodynamische Eigenschaften zukommen.

Beim Thymotin-piperidid ist mit der Anwesenheit der Hydroxylgruppe in der Seitenkette die specifische Piperidinwirkung verknüpft. Das entsprechende Condensationsprodukt aus Piperidin und Phtalimid von Sachs zeigt im Kaninchen-Organismus keine Piperidin-Wirkung; der Phtalimid-Formaldehyd-Rest, welcher in die Imid-Gruppe des Piperidin eingetreten ist, repräsentirt bereits eine indifferente Gruppe, während im obigen Falle erst durch das Herantreten der Glykuronsäure eine indifferente Gruppe eingetauscht wurde!

Die hier für die primäre Base zu Grunde gelegte Formel, welche eine Hydroxyl-Gruppe in der Substanz annimmt, steht nicht im Einklang mit der Alkali-Unlöslichkeit; man ist daher versucht, der Formel eine kleine Abänderung zu geben, indem man eine intramoleculare Atomverschiebung — vergl. den Uebergang von p-Amidobenzylalkohol in den Anhydroamidobenzylalkohol — zwischen der Phenolgruppe und der dazu in p-Stellung befindlichen $CH_2-N<$ Gruppe, unter Anlagerung und Wiederabspaltung von Wasser, annimmt, wie es untenstehende Formel ausdrückt. Bei der

1) Archiv f. experiment. Pathol. u. Pharmacol. Bd. XXX.



Umwandlung der Substanz im Thierkörper würde nach erfolgter Methylierung in erster Phase eine Rückwandlung in die Phenolform erfolgen, darauf die Paarung mit Glykuronsäure in der oben formulirten Weise stattfinden. Ich behalte mir vor, auf die Constitution der Substanz später zurückzukommen.

Giebt man zur salzsauren alkoholischen Lösung des p-Kresyl-Piperidid einige Tropfen PtCl_4 so krystallisirt sofort in schönen orangefarbenen Blättchen das Platindoppelsalz aus, während die Darstellung des Golddoppelsalzes nicht so leicht gelang. Das Platinsalz enthält 23,14 Proc. Pt. Das von mir aus dem Harne nach Verfütterung der Kresol-Derivates erhaltene Spaltungsproduct ging ebenfalls eine Platindoppelverbindung ein, die 22,45 Proc. Pt enthielt, während sich für das methylierte Product 22,40 Proc. Pt berechnen, womit auch hier die Methylierung erwiesen erscheint.

Nach Darreichung der Condensationsproducte aus α -Naphthol und β -Naphthol mit Piperidin konnte ich durch Spaltung des Harnes Basen wiedergewinnen, welche den ursprünglichen gleichen. Das α -Naphthol-Condensationsproduct giebt mit PtCl_4 kein krystallinisches Doppelsalz, ebenso wenig das entsprechende Spaltungsproduct. Das β -Naphthol-Condensationsproduct gab ein in Nadeln langsam krystallisirendes Doppelsalz, dessen Pt-Gehalt 21,82 Proc. beträgt: Das Spaltungsproduct nach Darreichung der β -Naphthol-Base bildete ein Platinsalz, welches 21,62 Proc. Pt enthielt, während bei eingetretener Methylierung 21,18 Proc. verlangt werden müssten. Das β -Naphthyl-Piperidid scheint demnach wohl der Glykuronsäure-Paarung, nicht aber der Methylierung im Thierkörper zu unterliegen; der Harn zeigte nach dem Kochen mit Säure reducirende Eigenschaften. Da es noch nicht gelang, die gepaarte Verbindung dieser Base zu fassen, so muss ich die Frage nach ihrer Constitution mit Rücksicht auf die obigen Darlegungen unbeantwortet lassen. Dagegen dürften mit

jener Verschiedenheit gewisse Unterschiede in der physiologischen Wirkung dieser Basen im Zusammenhang stehen:

Die Condensationsproducte von α - und β -Naphthol zeigen im Thierkörper auch in grossen Dosen nicht die acute krampferregende Wirkung des Piperidin, obwohl der Gehalt an Piperidin etwas grösser ist als beim Thymol-Derivat. Nach Verabreichung des α -Naphthol-Derivates tritt eine auffallend dunkle Farbe des Harns auf; hingegen nicht nach Darreichung des β -Naphthol-Derivates.

Aus den mitgetheilten Thatsachen dürfte der Schluss gerechtfertigt sein, dass die Methylierung und Paarung in der oben entwickelten Weise nur bei den stark giftigen Condensationsproducten eintritt, während die zuletzt erwähnten weniger giftigen Basen eine einfache Glykuronsäure-Paarung ohne gleichzeitige Methylierung eingehen, in ähnlicher Weise wie es durch die Untersuchungen von Nencki für α -Naphthol und β -Naphthol selbst festgestellt ist.

Ein ganz anderes Verhalten zeigen Kaltblüter nach Einverleibung der gepaarten Verbindung. Es treten nach subcutaner Injection der Lösung wie auch nach interner Darreichung dieselben Erscheinungen auf, wie ich sie oben bei Vergiftung mit der primären Base geschildert habe. Nach Verfütterung letzterer war im Harn keine gepaarte Verbindung nachweisbar. Es vermag demnach der Kaltblüter nicht nur nicht jene Paarung zu bewerkstelligen, sondern das Paarungsproduct selbst ist für seinen Organismus durchaus etwas Differentes. Wiewohl es hiernach nicht sehr aussichtsvoll erschien, an Kaltblütern vergleichende Untersuchungen über die Giftigkeit der Basen untereinander und im Vergleich mit der der Glykuronsäureverbindung anzustellen, habe ich doch einige Versuche an Fröschen ausgeführt. Es gelingt eben 0,5 Proc. neutrale Lösungen der Basen herzustellen, wenn man die schwach salzsaure Lösung vorsichtig mit kohlen-saurem Natron neutralisirt. Die gepaarte Verbindung bleibt zu 1 Proc. bei Zimmerwärme eine Zeit lang gelöst; mit Rücksicht auf das doppelt so grosse Molecül musste hier eine 1 proc. Lösung genommen werden. Bei der Herstellung der zu den Versuchen benutzten Lösungen wurden die gefundenen Moleculargewichte genau berücksichtigt, um äquimoleculare Lösungen zu erhalten. Als Grundlage diente die durch Lösung von 0,1 g der gepaarten Verbindung (Moleculargewicht 500) in 10 ccm 0,7 proc. ClNa erhaltene Lösung; demgemäss enthielt die Lösung der ursprünglichen Base in 10 ccm 0,0494, die Lösung der Methylproducte 0,0522 g. Die Injectionen wurden bei gleichgrossen Sommerfröschen in den Kehllymphsack vorgenommen. Nach Injection von ein ccm der

Lösungen traten sehr bald die oben bei innerlicher Darreichung geschilderten Wirkungen ein; deutliche Unterschiede waren nicht zu beobachten; zwei Stunden nach der Einspritzung war die Betäubung eine vollständige: das blossgelegte Herz machte in allen Fällen noch kräftige Contractionen.

Nach Injection von 0,4 ccm der um das gleiche Volumen verdünnten Lösung — entsprechend etwa ein Milligramm der ursprünglichen Base — war eine Verschiedenheit in der Intensität der Wirkung der drei Basen zu constatiren, indem die Betäubungserscheinungen nach Einverleibung der primären deutlicher waren als bei den methylirten. Die entsprechende Dosis der gepaarten Verbindung war noch wirkungslos.

Ein geeignetes Material zu vergleichend toxicologischen Untersuchungen liefert das Entwicklungsstadium der „Kaulquappen“ vom Frosch; ich stellte entsprechend den Moleculargewichten 0,247 proc., 0,261 proc. und 0,5 proc. neutrale Lösungen der mir vorliegenden Substanzen her. Wurden Kaulquappen in diese Lösungen gebracht, so starben sie in den Lösungen der Basen nach etwa fünf Minuten; durch Einbringen in frisches Wasser erholten sie sich nicht mehr. In 0,5 proc. Lösungen der gepaarten Verbindung dagegen blieben sie Stunden lang am Leben, gingen aber doch schliesslich zu Grunde.

Bei Verwendung noch mehr verdünnter Lösungen der Basen waren hinsichtlich der Giftigkeit deutliche Unterschiede zu Gunsten der methylirten Basen vorhanden.

Es erinnern diese Thatsachen an das von Baumann und Herter¹⁾ studirte Verhalten der Aetherschwefelsäuren der Phenole. Während diese beim Warmblüter gar keine oder nur sehr schwache giftige Wirkungen besitzen, wirken sie beim Frosche ebenfalls giftig, wenn auch weniger als die Phenole selbst.

Ein Meerschweinchen, dem ich 0,3 g der Base subcutan beigebracht hatte, zeigte in den nächsten Stunden nichts Abnormes; am nächsten Tage wurde es todt gefunden; der gelassene Harn zeigte nach dem Kochen mit Säure spurweise Reduction. Einer jungen Katze wurden an zwei Tagen je 0,3, am dritten Tage 1 g der Base subcutan injicirt; jetzt trat ein Vergiftungsbild ein, welches ganz analog dem beim Kaninchen beobachteten war; der reichlich entleerte gesammelte Harn zeigte nach dem Kochen mit Säure deutliche Reduction; es gelang mir weder die gepaarte Verbindung noch

1) Zeitschr. f. physiolog. Chemie Bd. III.

eine der ursprünglichen Base analoge aus dem Harn zu isoliren. Eine junge Taube zeigte auf 0,2 subcutan keine Erscheinungen, starb jedoch bald unter Krämpfen nach Injection von 0,6 g.

Am Hunde habe ich zahlreichere Versuche bez. des Schicksals der Base im Stoffwechsel angestellt: es wurden Dosen bis zu 1 g innerlich vertragen, grössere wurden regelmässig erbrochen. Der Harn zeigte keine reducirenden Eigenschaften; es gelang weder die ursprüngliche Base noch eine Glykuronsäureverbindung zu isoliren. Ebenso negativ fiel der Versuch aus, als ich die Base einem wesentlich vegetabilisch ernährten Hunde gab. Das Thier bekam neben reichlicher Zufuhr von Kohlehydrat in Form von Stärke, etwas Salz und Fett ein von Prof. E. Fromm in Freiburg i. B. hergestelltes und mir zur Untersuchung übergebenes pflanzliches Eiweiss. Es war beabsichtigt, bei dem im N-Gleichgewichte befindlichen Hunde nachzusehen, ob jenes durch Zufuhr einer Verbindung, welche ihn veranlasst, einen Theil seiner Kohlehydrate zur Bildung der Glykuronsäure herzugeben, eine Störung erleidet, da ja infolge der geringeren zur Verfügung stehenden Kohlehydratmenge ein grösserer Eiweissverbrauch erwartet werden durfte: der Versuch war natürlich nur dann aussichtsvoll, wenn erhebliche Mengen des Paarlings vertragen wurden, was jedoch nicht der Fall war.

Ein Kaninchen, das ich erst mehrere Tage hungern liess und dann ausschliesslich mit Milch ernährte, zeigte gleichfalls eine Ausscheidung der gepaarten Verbindung, als ich ihm Thymotin-Piperidid eingab.

Eine Vermehrung der Aetherschweifelsäuren konnte ich in den Versuchen am Hund nicht constatiren.

Auch nach Einspritzung von 1,5 g der Base suchte ich vergeblich im Harn nach der Base selbst und nach der gepaarten Verbindung. Ebenso negativ fielen die Versuche mit dem Carvacrolderivat aus.

Nach Eingabe von 2 g der aus dem Kaninchen-Harn isolirten Verbindung war im später gelassenen Harn des Hundes weder diese Verbindung selbst noch die ihr zu Grunde liegende Base auffindbar; auch hier trat keine Vermehrung der Aetherschweifelsäuren ein. Der Organismus des Hundes vermag demnach weder jene Paarung zu bewerkstelligen, noch lässt er das Paarungsprodukt unangegriffen!

Da nach den Untersuchungen von Blum die Thymolglykuronsäure vom Menschen nach Thymol-Eingabe ausgeschieden wird, so ist es wahrscheinlich, dass auch nach Einführung meiner Base ein analoges Paarungsprodukt im Harn des Menschen nachgewiesen werden kann.

Beim Kaninchen kann man auch bei subcutaner Injection der Base schon nach ca. einer Stunde die Krystalle im Harn sehen, wenn man vor der Injection bzw. Eingabe die Blase entleert hat; es ist demnach die Wandung des Magendarmcanals beim Zustande kommen der Paarung nicht beteiligt. Dagegen fiel mir auf, dass, als ich einem Thiere vor der Eingabe der Base in den Magen den Pylorus abgeschnürt hatte, keine Krystalle im Harn erschienen. Als ich nun die Dose steigerte und selbst die doppelte Menge der sonst tödtlichen Dosis gab, war ich erstaunt, keine Vergiftungserscheinungen zu sehen; auch waren im Harn keine Krystalle nach mehrstündiger Beobachtung zur Ausscheidung gekommen. Auch reducirte der Harn nicht. Die Base wird demnach vom Magen aus nicht resorbirt, trotz ihrer Löslichkeit in überschüssiger Säure¹⁾. Ich will hier betonen, dass nicht etwa die Methode der Pylorusunterbindung eine unzumuthbare ist, wenn man untersuchen will, ob die Allgemeinwirkung eines Stoffes vom Magen her statt hat oder nicht. Ich habe beispielsweise schon vor einiger Zeit gefunden, dass Kaninchen nach Unterbindung des Pylorus auf Trionaldarreichung ebenso prompte und anhaltende Betäubung zeigen, wie nicht operirte. Es erklärt sich aber nunmehr in einfacher Weise, dass der Anfangstheil des Duodenum so besonders starke Entzündungserscheinungen nach der Eingabe grösserer Dosen der primären Base aufweist, da hier offenbar die hauptsächlichste Resorption — vielleicht auch theilweise Zersetzung — statt hat. Jedenfalls dürfte nach dem oben Mitgetheilten bez. der localen Reizwirkung der Basen ein Theil wenigstens der Darmerscheinungen auf die örtlich reizenden Eigenschaften zurückzuführen sein, sei es nun, dass eine Wirkung des Moleküls als solchen vorliegt, oder eine partielle Zerlegung in die Componenten durch die alkalischen Säfte stattfindet.

Es ist sehr wahrscheinlich, dass auch im Kaninchen-Organismus ein Theil der eingeführten Base der Paarung entgeht und in anderer Weise im Stoffwechsel verändert wird. Es wird nämlich in vergleichenden Versuchen nur wenig mehr, als dem Gewicht der eingegebenen Base entspricht, in Gestalt der neuen Verbindung durch den Harn ausgeschieden. Nun ist aber das Moleculargewicht der Harnverbindung etwa das doppelte der ursprünglichen, woraus folgt, dass

1) Die toxische Wirkung blieb auch aus, als ich die Substanz in salzsaurer Lösung eingab; immerhin war hier die Resorption eine bessere, und trat die gepaarte Verbindung im Harn auf.

etwa die gleiche Menge nicht zur Paarung verwandt wird ¹⁾. Eins meiner Thiere hatte infolge eines Abscesses an der Brustdrüse fieberhafte Temperaturen; nach der Eingabe der Base schied es die gleiche Menge der gepaarten Verbindung aus wie die anderen Thiere. Das Fieber an sich scheint demnach keinen Einfluss auf das Zustandekommen der Synthese zu haben, worauf Minkowski ²⁾ bereits früher bei anderer Gelegenheit hinwies. Pohl ³⁾ hat in seiner Arbeit über Synthesenhemmung durch Diamine gezeigt, dass einige Paarungen mit Glykuronsäure durch gleichzeitige Darreichung von Aethylendiamin beeinträchtigt werden; dagegen war die Bildung der Phenol-Glykuronsäure unverändert. Ich habe bei einem Kaninchen, das ich eine halbe Stunde vor der Darreichung der Piperidinbase mit zweig. Aethylendiamin vergiftet hatte, keine gepaarte Verbindung im Harn gefunden: Die Untersuchung fand sechs Stunden nach der Vergiftung statt, als das Thier einzugehen drohte.

Es lag nahe anzunehmen, dass ein Theil der Base durch Eingehen einer Aetherschwefelsäure-Verbindung der Paarung mit Glykuronsäure sich entziehen könnte; thatsächlich verlässt ja Thymol zum Theil als Aetherschwefelsäure den Organismus. In ihrer Arbeit über die Synthese von Aetherschwefelsäuren berichten Baumann und Herter ⁴⁾ über Versuche mit Thymol am Kaninchen: bei einem mit Kohlblättern gefütterten Thiere, bei dem der bekannte Factor $A : B = 24,9$ war, zeigte sich nach Verfütterung von 2 g Thymol das Verhältniss $A : B = 1,04$. Nach Eingabe von 3 g war $A : B = 0,6$.

Schmiedeberg ⁵⁾ führt in seiner Arbeit „über Synthesen im Thierkörper“ das Vorkommen von Phenolglykuronsäure im normalen Hundeharn darauf zurück, dass die Menge der disponiblen Schwefelsäure geringer ist, als der phenolbildenden Substanz entspricht. Ich bin daher der Frage näher getreten, ob man durch Darreichung geeigneter Schwefelverbindungen beim Kaninchen einen Theil der Base der Paarung mit Glykuronsäure entreissen könnte. Mit Rücksicht auf die Studien über Entgiftungstherapie von Tauber ⁶⁾ war von einer Darreichung des Natriumsulfats nichts in der erwähnten Richtung zu erwarten, da dieses weder bei subcutaner noch bei innerlicher Darreichung einen Einfluss auf den Verlauf der Phenolvergiftung

1) Nach innerlicher Darreichung von 0,1 g der primären Base trat im Harn nur in Spuren die reducirende Substanz auf.

2) Archiv f. experiment. Pathol. u. Pharmakol. Bd. XVII.

3) Archiv f. experiment. Pathol. u. Pharmakol. Bd. XLI, S. 97.

4) Zeitschrift f. physiolog. Chemie Bd. I. S. 248.

5) Archiv f. experiment. Pathol. u. Pharmakol. Bd. XIV.

6) Archiv f. experiment. Pathol. u. Pharmakol. Bd. XXXVI.

ausst. Als wirksam hingegen hatte sich in seinen Versuchen das Natriumsulfit erwiesen, durch dessen Darreichung eine Entgiftung von allerdings nur 10—20 Proc. erzielt wurde. In meinen Versuchen wurde durch vorherige Darreichung von Natriumsulfit die Menge der gepaarten Verbindung im Harn nicht vermindert; auch hatte die Darreichung des Salzes keinen Einfluss auf die toxische Wirkung meiner Base. Es folgt hieraus, dass unter den Hilfsmitteln, welche dem Organismus zur Verfügung stehen, um die Toxicität der eingeführten Base herabzusetzen, die Bildung von Aetherschwefelsäuren jedenfalls nicht in Betracht kommt.

Im Verlauf meiner Versuche hatte ich den Eindruck gewonnen, dass diejenigen Thiere, welche gut frassen, weniger geschädigt wurden, als solche, deren Fresslust vermindert war; man konnte diese Unterschiede darauf zurückführen, dass bei guter Füllung des Magendarmcanales die Resorption der Base eine weniger prompte und dementsprechend ihre Giftwirkung geringer sei; doch konnte der Unterschied auch darauf beruhen, dass im anderen Falle geringere Mengen in den Kreislauf gelangter Kohlehydrate die Ursache ungenügender Entgiftung bedingten. Wegen der nahen Beziehungen der Glykuronsäure zum Traubenzucker wurde besonders untersucht, ob Zufuhr von Traubenzucker einen Einfluss auf das Zustandekommen der Paarung hatte. Da meine Base eine charakteristische physiologische Wirkung zeigte, war ich in der Lage, vergleichende Versuche anzustellen, indem ich vor der Vergiftung den Zucker in Lösung darreichte. Wenn ich eine halbe Stunde vor der Darreichung der Base einem mittelgrossen Kaninchen 20 g Traubenzucker eingab, zeigte die sonst absolut sicher tödtliche Dosis der Base keinerlei toxische Wirkung, während sich die unmittelbar vor der Einführung der Base erfolgte Traubenzucker-Zufuhr als weniger günstig erwies. Noch grössere Mengen Traubenzucker zu geben, hielt ich einerseits für zwecklos, andererseits habe ich selbst auf die durch sehr grosse Dosen Traubenzuckers bei Hafer-Kaninchen bewirkte Schädigung früher hingewiesen¹⁾. Eine ebenso starke Wirkung im Sinne einer Entgiftung der Base hatten Rohrzucker und Maltose, geringere Lactulose. Als unwirksam erwiesen sich hingegen: Milchzucker, Galaktose, Dextrin und Mannit. Ein aussergewöhnlich lang dauerndes Vergiftungsbild zeigte ein Kaninchen, dem ich vor der Vergiftung 20 g Raffinose in Lösung eingegeben hatte. An das Stadium der

1) Verhdlg. d. Congr. f. Innere Medicin, Wiesbaden 1895; Discussion.

Krampferscheinungen schloss sich eine etwa eine Stunde lang anhaltende Narkose: Das Thier lag zur Seite, reagierte nicht auf äussere Reize, ganz allmählich gingen die Erscheinungen vorüber. Es war dies dasselbe Thier, in dessen Harn ich die methylierte Base auffand, wie bereits oben mitgeteilt wurde. Trotz der reichlichen Anwesenheit von Raffinose wurde hier offenbar kein genügendes Material gebildet, das zur völligen Paarung der Base ausgereicht hätte. Bez. des Verhaltens von Dextrose, Laevulose, Rohrzucker, Milhzucker und Galaktose liegen Untersuchungen von Hofmeister¹⁾ an jungen Hunden vor: Danach gehen am leichtesten in den Harn über: Galaktose und Milhzucker, viel schwieriger Dextrose, Laevulose und Rohrzucker. Nach Hofmeister ist die Annahme unwahrscheinlich, dass Galaktose darum so leicht in den Harn übergehe, weil sie nicht Glykogen bilde; denn die Laevulose verhält sich der Dextrose gleich, ohne unmittelbar in Glykogen übergehen zu können. Aus Milhzucker entstehen gleiche Mengen Dextrose und Galaktose; dem entsprechend liegt nach Hofmeister die Assimilationsgrenze der Galaktose erheblich unter jener des Milhzuckers. Hiernach hätte ich bei meinen Versuchen vom Milhzucker eine günstigere Wirkung bez. der Entgiftung der Basen erwarten können, als von der Galaktose; es war dies jedoch nicht der Fall. Nun wird aber nach den Untersuchungen von C. Voit²⁾ der Milhzucker im Darm nicht gespalten — wenigstens beim Kaninchen; — auch Blutserum vermag nach den Versuchen von E. Fischer und Niebel³⁾ den Milhzucker nicht zu spalten. Dem entsprechend konnte C. Voit weder bei subcutaner noch bei innerlicher Darreichung des Milhzuckers beim Kaninchen grössere Mengen Glykogen in der Leber nachweisen, sodass es möglich war, das in der Leber vorgefundene Glykogen aus dem Eiweiss-Zerfall abzuleiten. Freilich ist zu berücksichtigen, dass für den Milhzucker wenigstens durch die Untersuchungen von Kausch und Socin⁴⁾, sowie neuere von Weinland⁵⁾ nachgewiesen ist, dass nach seiner Einfuhr beim Kaninchen bakterielle Zersetzungen und abnorme Gasentwicklung im Darmcanal eintritt, worauf man seine geringere Fähigkeit, Glykogen zu bilden, beziehen könnte. Für Galaktose, welche nach Voit ebenfalls kein Glykogen in der Leber bildet, kommen diese Momente nicht in Betracht.

1) Arch. f. experiment. Pathol. u. Pharmakol. Bd. XXV.

2) Zeitschr. f. Biologie, Bd. XXVIII.

3) Sitzungsber. der preuss. Academie d. Wiss. 1896, 5.

4) Arch. f. experiment. Pathol. u. Pharmakol. Bd. XXXI.

5) Zeitschr. f. Biologie Bd. XXXVI.

Nach Hofmeister ist das verschiedenartige Verhalten der erwähnten Zuckerarten im Organismus auf ihre abweichende Constitution zurückzuführen. Dextrose und Laevulose sind Derivate des Mannits — sie lassen sich ineinander überführen —. Galaktose leitet sich her vom Dulcit.

Auch aus meinen Versuchen dürfte hervorgehen, dass es ausschliesslich die Eigenschaft, direct oder indirect Glykogen bezw. Traubenzucker zu bilden ist, welche die betreffenden Zuckerarten befähigt, den als Glykuronsäure bezeichneten Paarling zu liefern; dem entspricht auch dass Laevulose, die nicht direct in Glykogen übergehen kann, vielmehr nach den Untersuchungen von Voit nicht im Darm sondern erst in den Leberzellen in Dextrose übergeführt wird, eine schwächere Wirkung hatte als die Dextrose bezüglich der Entgiftung der Base.

Die Glykuronsäurebildung aus Zucker hängt allerdings mit der Gegenwart der Aldehydgruppe im Zuckermolekül zusammen. Nun hat Dextrose mit der Glykuronsäure die Aldehydgruppe gemeinsam; es schien mir daher von Interesse, das von E. Fischer dargestellte Methyl-glykosid, in dem der H der COH-Gruppe durch CH₃ ersetzt ist, auf seine Fähigkeit zu untersuchen, jenen Paarling zu liefern. Ich gewann diese Verbindung nach den Angaben von Fischer¹⁾ durch 50stündiges Erhitzen von Traubenzucker mit Methylalkohol. Eine die Giftigkeit der primären Base herabsetzende Wirkung zeigte das Product nicht; es ist also nicht im Stande, Glykuronsäure zu liefern.

Die hier mitgetheilten Untersuchungen sind für keine der beiden z. Z. herrschenden Theorien bez. der Bildung der gepaarten Glykuronsäure zu verwerthen: Nach der älteren von Schmiedeberg²⁾ vertretenen Anschauung ist die Glykuronsäure als ein Zwischenprodukt der Verbrennung des Zuckers aufzufassen, während E. Fischer zu dem Schlusse kommt, dass zunächst eine Verbindung des Paarlings mit Traubenzucker eintritt, in welcher die Aldehydgruppe des letzteren festgelegt und vor weiterer Oxydation geschützt wird.

Die Stätten der Glykuronsäurebildung und ihrer Paarung sind nicht genauer bekannt; über die Bedingungen ihrer Bildung liegen ausser dem bereits Mitgetheilten Untersuchungen von Weintraud³⁾

1) Berl. Ber. XXVI. S. 2400.

2) l. c.

3) Citirt nach Bettmann, Berl. klin. W. 1899, Nr. 22.

vor, die sowohl bei einem schweren Diabetes-Falle wie bei einem Hunde angestellt waren, der durch Pankreasexstirpation diabetisch gemacht worden war; sie haben gezeigt, dass wenigstens nach Verabreichung von Chloral, Kampfer, α -Naphthol die entsprechenden Glykuronsäuren im Harn auftreten, sodass also die Synthese der Glykuronsäure-Paarung nicht gestört erscheint. Ashdown¹⁾, der einen Fall von reichlicher Glykuronsäure-Ausscheidung bei einem anscheinend gesunden Menschen beschrieb, kommt auf Grund von Thierversuchen zu der Vermuthung, dass ein an die Nierenepithelien gebundener chemischer Vorgang zu ihrer Bildung führt. Von vornherein schien mit dieser Auffassung mein Befund zu harmoniren, dass in den feineren Harnwegen der Niere die ausgeschiedenen Krystalle der gepaarten Verbindung zu finden waren. Indess würde mit dieser Annahme mein Versuch, die Thatsache, dass Beigabe gewisser Kohlehydrate die Giftigkeit der Base herabsetzt, zu erklären, nicht in Einklang zu bringen sein. Ein Organ von dem man am ersten die Fähigkeit, jene Paarung vorzunehmen, erwarten konnte, ist die Leber. Meine Versuche, durch Einwirkenlassen von Leberbrei auf die Basen in der Wärme mit oder ohne Zusatz von Traubenzucker das gepaarte Produkt zu erhalten, haben zu keinem Ergebnisse geführt. Um die Frage zu entscheiden, ob beim Zustandekommen der Paarung die Nieren betheiligt seien, habe ich folgende Versuche ausgeführt. Es wurden einem Kaninchen (1600 g) beide Nieren exstirpirt, alsdann wurde 0,6 g Thymotin-Piperidid eingegeben. Nach 7 Stunden wurde dem Thiere sämtliches Blut entzogen und durch Infusion mit 0,7 proc. Cl. Na die Gefässe ausgespült. Blut und Waschwasser liefen direct in einen Kolben mit 96 proc. Alkohol. Das nach dem Aufkochen im Wasserbade Abgeschiedene wurde abfiltrirt, das Filtrat eingedampft, nochmals mit heissem 90 proc. Alkohol aufgenommen; auf Zusatz von viel Wasser zum Filtrat fiel ein Niederschlag, der ev. ursprüngliche Base enthalten konnte. Die Verarbeitung darauf hin war ohne Erfolg. Die abfiltrirte Flüssigkeit konnte die gepaarte Verbindung enthalten; es wurde nochmals eingedampft, mit heissem Wasser aufgenommen, mit Thierkohle entfärbt und die schliesslich erhaltene genau neutralisirte Flüssigkeit zur Krystallisation aufgestellt: eine Ausscheidung der Krystalle trat nicht ein. Der Grund konnte darin liegen, dass zu der Zeit, wo das Blut entnommen wurde, erst so wenig resorbiert war, dass die etwaige Menge der im Blut circulirenden gepaarten

1) Brit. med. Journ. 1890.

Verbindung zu klein war, um nachgewiesen werden zu können. In einem Controllversuche, wo ich 0,2 g der gepaarten Verbindung gelöst 30 g Blut beimischte, habe ich durch obiges Verfahren die Verbindung nicht wiedererhalten können. Bei einem anderen nephrotomirten Kaninchen hoffte ich dadurch bessere Resultate zu erzielen, dass ich drei Stunden nach der ersten Eingabe von 0,6 g nochmals die gleiche Dosis der Base eingab. Jedoch kurze Zeit nach der zweiten Eingabe trat unter den charakteristischen Symptomen der Tod ein. Ein Controllversuch an einem normalen Kaninchen, dem ich drei Stunden nach der ersten Eingabe nochmals die gleiche Dosis zuführte, ergab, dass keine acute toxische Wirkung eintrat. Es geht jedenfalls aus den Versuchen hervor, dass die Giftigkeit der Substanz bei einem nephrotomirten Kaninchen erhöht ist. Hiernach würde also den Nieren ein gewisser Einfluss auf das Zustandekommen der Paarung zuzuschreiben sein.

Der Umstand, dass, wie ich oben betonte, Zufuhr von Glykogenbildnern das Zustandekommen der Paarung begünstigt, spricht nicht gegen diese Auffassung, wenn man annimmt, dass die Synthese nicht erst bei der Ausscheidung durch die Nieren, sondern innerhalb ihres Gewebes statt hat.

Versuche, die ich nach diesen Erfahrungen mit frisch ausgeschnittenen und zerkleinerten Nieren angestellt habe, indem ich die Base mit der Nierensubstanz unter Durchleitung von Luft im Thermostaten stehen liess, führten nicht zum Ziele, auch wenn ich noch etwas Leberbrei und Dextrose hinzufügte.

Auch hatten besondere Versuche kein positives Ergebniss, die ich in derselben Weise mit einem mir von Prof. Thierfelder überlassenen Präparate von Glykuronsäureanhydrid anstellte.

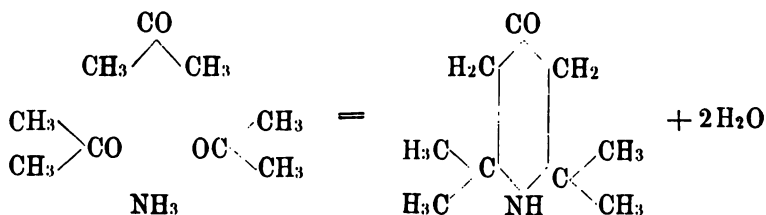
II.

Im Anschluss an diese Untersuchungen theile ich im Folgenden Studien über einige mir von Dr. H. Pauly, Assistent am chemischen Institut (Prof. Nietzki) zu Basel zur Untersuchung übergebene Substanzen mit, weil sich in pharmakologischer Hinsicht einige Berührungspunkte mit den besprochenen Körpern ergeben haben.

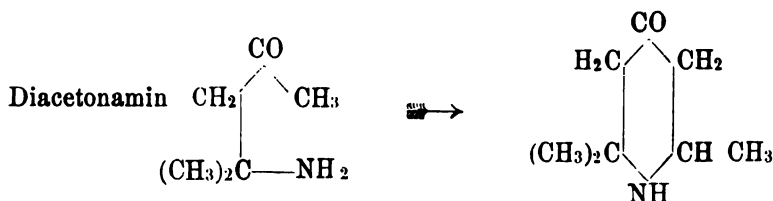
Bekanntlich sind zuerst von Heintz¹⁾ sauerstoffhaltige Aminbasen durch Einwirkung von Ammoniak auf Aceton dargestellt worden, wobei durch Condensation von 2 und 3 Molekülen Aceton

1) Annalen 174, 175.

die Basen Diacetonamin und Triacetonamin entstehen. Der Vorgang bei letzterem ist folgender:

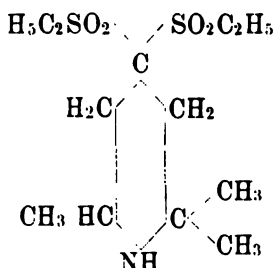


Durch Ueberführung der CO-Gruppe in CHOH entsteht eine von Heintz Triacetonalkamin benannte Base, welche als Tetramethyloxypiperidin aufzufassen ist und in nächster Beziehung zum Tropin steht. Auch das Diacetonamin lässt sich in Piperidinderivate



überführen. Es verbindet sich mit Acetaldehyd $\text{O}:\text{CH}.\text{CH}_3$ zu Vinyl-diacetonamin, dem niederen Homologen des Triacetonamins.

Vom Vinyl-diacetonamin leitet sich ein von H. Pauly¹⁾ dargestelltes Sulfonal der Piperidinreihe ab; es ist wie die Formel zeigt, ein Trimethylpiperidodiaethylsulfonal:



Wegen der geringen Menge mir zur Verfügung stehenden Materiales (0,25 g) konnte ich mit diesem Körper nur einige Versuche an kleineren Thieren anstellen. Bei Versuchen an weissen Mäusen mit subcutaner Injection der mit HCl neutralisirten Lösung der Base zeigt sich nach einer Dosis von 0,005 noch keine acute

1) Berl. Ber. Bd. XXXI.

Wirkung; dagegen war bereits 0,0075 g nach wenigen Minuten tödtlich. Zuerst trat Unfähigkeit zu laufen ein, bald auch zur Seite liegen, in welche Lage das Thier beim Versuche, es aufzurichten sofort zurückfällt.

Versuche, die ich mit Dosen angestellt habe, die zwischen den genannten lagen, zeigten, dass eine lediglich betäubende Wirkung ohne sonstige Schädigung nicht eintrat; war die Dose so klein bemessen, dass keine acute Betäubung, sondern nur Unsicherheit im Umherlaufen eintrat, so erholte sich das Thier anscheinend, ging aber später doch zu Grunde.

Ein mittelgrosser Frosch zeigte nach 20 Minuten auf eine Dosis von 0,025 g Bewegungsunfähigkeit, duldete die Rückenlage, das Herz schlug noch kräftig; nach einer Stunde war Herzstillstand eingetreten.

Die Wirkung am Frosch erinnerte sofort an die, wie oben beschrieben, bei den Piperidinderivaten auftretenden Erscheinungen, mit Rücksicht hierauf habe ich besonders untersucht, ob die motorischen Nerven in ihrer Erregbarkeit gelitten hätten, in einem Stadium, wo das Herz noch kräftig schlägt, fand ich dies bestätigt, allmählich tritt völlige Unerregbarkeit auch bei Anwendung starker Ströme auf. Auch die Veränderungen der rothen Blutkörperchen, wie sie bei den Piperidinderivaten beschrieben wurden, habe ich nicht vermisst.

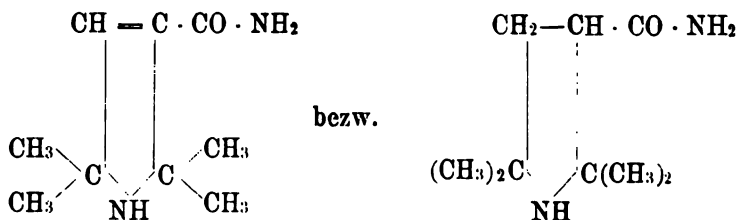
Vinci,¹⁾ welcher eingehende pharmokologische Untersuchungen über Triacetonamin und seine Derivate angestellt hat, kommt bez. der Nervenwirkung zu dem Resultat, dass Triacetonamin stärkere curareartige Wirkungen hat, als Triacetonalkamin, während Ersatz des H der CHOH-Gruppe durch die Carboxylgruppe diese Wirkung aufhebt. Die Triacetonalkamincarbonsäurederivate rufen starke Erhöhung der Reflexe hervor, ohne das periphere Nervensystem zu afficiren, bis schliesslich das Lähmungsstadium eintritt. Beim Triacetonalkamin ist die reizende Wirkung nur von kurzer Dauer, wie ich bestätigen kann: die allgemeinen Lähmungserscheinungen beherrschen sehr bald das Vergiftungsbild. Bei dem von mir untersuchten Sulfonal war von einer auch nur vorübergehenden Reizung nichts zu beobachten.

Eingehendere Untersuchungen konnte ich mit 2 anderen mir von H. Pauly²⁾ übergebenen Basen anstellen: sie enthalten nicht

¹⁾ Virchow's Archiv Bd. CLIV. S. 340.

²⁾ H. Pauly: Ueber die Bildung von Pyrrolin- u. Pyrrolidinderivaten aus Triacetonamin. Berl. Ber. XII. 1890.

mehr den Piperidinring, sondern den Pyrrolin bzw. Pyrrolidinring und entsprechen den Formeln:



Erstere Base ist ein Tetramethylpyrrolincarbonsäureamid, letztere sein Reductionsproduct; sie haben den Schmelzpunkt 180° bzw. 127°, lösen sich in Wasser, in Alkohol, schwer in Aether, Benzol, Toluol. Ihre Salze, so auch die harnsauren Salze dieser Basen sind leicht in Wasser löslich.

Versuche an weissen Mäusen zeigten sofort, dass die Substanzen eine wesentlich geringere Giftigkeit haben, als das besprochene Sulfonal; bei subcutaner Injection von 0,05 g der Base zeigten Mäuse nach etwa 20 Minuten geringere Lebhaftigkeit der Bewegungen, nach noch längerer Zeit nahmen sie die Seitenlage ein und starben etwa 5 Stunden nach der Vergiftung. Im Ganzen war die Giftwirkung bei dem Reductionsproducte geringer. Am Frosche bewirkten Dosen von 0,05 g noch keine Erscheinungen, nach Injection von 0,1 g in den Kehllymphsack lässt sich der Frosch sehr bald die Rückenlage gefallen, bald tritt völlige Lähmung ein; das Herz schlägt noch stundenlang kräftig fort; die Wirkung ähnelte wiederum sehr der der bisher besprochenen Körper; dementsprechend war auch die Erregbarkeit der motorischen Nerven stark herabgesetzt in einem Stadium, wo das Herz noch kräftig schlug.

Auch die Wirkung auf die rothen Blutkörperchen des Frosches fehlt den neuen Körpern nicht.

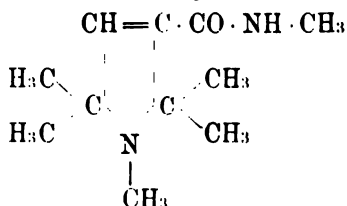
Bei Warmblütern, Kaninchen, habe ich Dosen bis zu 5 g von den neuen Basen verfüttert, ohne dass sich acute Wirkungen gezeigt hätten, wie sie Piperidin und die vorher von mir besprochenen Derivate in verhältnissmässig kleinen Dosen herbeiführen.

Was das Schicksal der Basen im Organismus anlangt, so scheinen sie den Verbrennungsprocessen gegenüber ziemlich resistent zu sein. Ich habe beispielsweise bei Eingabe von 3 g des Reductionsproductes aus dem nach 24 Stunden gelassenen Harn 1,7 g, in dem nach weiteren 24 Stunden entleerten 0,2 g der Base isoliren können. Ich verfuhr dabei so, dass ich den bei saurer Reaction auf ein kleines

Volumen eingedampften Harn mit Natriumhydrat in Substanz versetzte, wodurch die freie Basis sich ausscheidet, die dann mittelst Absaugens durch Leinwand von der Flüssigkeit getrennt, aus Toluol umkrystallisirt und durch den Schmelzpunkt identificirt werden konnte. Weniger leicht ging die andere Base in den Harn über. Nach Untersuchungen von I. Ginsberg¹⁾ verlässt die Pyrrolcarbonsäure ebenfalls den Thierkörper unverändert.

Nachtrag.

In letzter Zeit hatte ich Gelegenheit, das unlängst von H. Pauly²⁾ dargestellte am Pyrrolin- und am Säureamid-Stickstoff methyilirte „N-Methyltetramethylpyrrolincarbonmethyramid“, dessen Schmelzpunkt bei 108–109° liegt



zu untersuchen. Diese Base zeigt hinsichtlich ihrer Wirkung und ihres Schicksals im Thierkörper völlige Uebereinstimmung mit der nicht methyilirten Base.

1) Citirt nach R. Cohn, l. c. S. 113.

2) Berl. Ber. XXXIII. S. 919 ff.

Druckfehlerberichtigung

zu der Arbeit „Die Oxybuttsäure und ihre Beziehungen zum Coma diabeticum“
von Dr. A. Magnus-Levy. (Dieses Archiv Bd. XLII.)

Bd. XLII S. 188 ist in Tabelle XI der „Acetongehalt“ der Organe am Coma verstorbenen Diabetiker in Procenten ($\frac{0}{100}$) angegeben. Es muss heissen pro Mille. Im erläuternden Text auf S. 189 ist der Gehalt richtig angegeben mit „9—30 Milligramm auf 100 g Organ.“

Die um das 10fache zu hohe Zahl ist inzwischen von Ruschhaupt irrthümlicherweise citirt worden.

A. Magnus-Levy.

Nachtrag

zu der Arbeit „Ueber Acetonglykosurie“ von W. Ruschhaupt.
(Dieses Archiv Bd. XLIV S. 127.)

Im Anschluss an die obige Druckfehlerberichtigung sei darauf hingewiesen, dass in meiner genannten Mittheilung die bei Acetonglykosurie im Blute gefundenen Acetonwerthe auf Seite 139 mit den von Herrn Dr. Magnus-Levy bei Coma diabeticum ermittelten Maximalzahlen verglichen wurden und dabei irrthümlicherweise nur die in der Tabelle auf S. 188 enthaltenen Zahlen berücksichtigt waren. Da dieselben durch einen Druckfehler entstellt sind und auf 1000 g Blut anstatt auf 100 g bezogen werden müssen, so bleiben die wirklichen bei Coma diabeticum beobachteten Werthe doch wesentlich hinter den bei Acetonglykosurie gefundenen zurück und müssen darnach auch die an den Vergleich geknüpften Ueberlegungen modificirt werden. Da jedoch ein zahlenmässiger Vergleich zwischen den Folgen der acuten Acetonvergiftung und denjenigen einer chronischen Acetonämie überhaupt nicht durchführbar ist, so bleiben die in der Arbeit hervorgehobenen pathologischen Gesichtspunkte dennoch principiell unverändert, wenn sich auch der Vergleich der Acetongehalte im Blute Comatöser und bei der experimentellen Vergiftung nicht mehr zu ihrer Begründung heranziehen lässt.

Dreizehnter internationaler medicinischer Congress. Paris 1900.

Der dreizehnte internationale medicinische Congress wird, dem im Jahre 1897 in Moskau gefassten Beschlüsse gemäss, in diesem Jahre in Paris tagen; es ist für seine Eröffnung der 2. August, für seinen Schluss der 9. August in Aussicht genommen.

Die Unterzeichneten sind, dem Ersuchen des französischen Organisations-Comités folgend, zusammengetreten, um als

Deutsches Reichs-Comité

auf möglichst zahlreichen Besuch deutscher Aerzte und auf eine möglichst umfassende Mitarbeit unserer Forscher und Gelehrten an den wissenschaftlichen Aufgaben des Congresses hinzuwirken, sowie gleichzeitig die Interessen unserer Landsleute beim Congress zu vertreten.

Mitglieder des Congresses können alle approbirten Aerzte und Doctoren der Medicin werden; Zahnärzte, nach Beschluss des Pariser Comité's, nur soweit sie diese Eigenschaften besitzen.

Der Mitgliedsbeitrag ist auf 25 Fr. (= 20 M. 50 Pfg.) festgesetzt. Derselbe kann seitens der deutschen Aerzte in dem Reisebureau von Carl Stangen, Berlin W., Friedrichstrasse 72 entrichtet werden, welches als „Verkehrsbureau des Deutschen Reichs-Comité's“ fungiren und jegliche Auskunft in Bezug auf Theilnahme, Reise, Wohnung u. s. w. ertheilen wird.

Anmeldungen von Vorträgen sind an den Generalsecretär des Congresses, Dr. A. Chaffard, 21. Rue de l'École de Médecine, Paris oder an den mitunterzeichneten Schriftführer zu richten.

Berlin, im Februar 1900.

- Dr. R. Virchow, Geh. Med.-Rath, Prof., Berlin, Vorsitzender.
- Dr. C. Posner, Prof., Berlin, Anhaltstr. 7, Schriftführer.
- Dr. A. Eulenbourg, Geh. Med.-Rath, Prof., Berlin, stellvertretender Schriftführer.
- Dr. M. Bartels, Geh. Sanitäts-Rath, Berlin, Schatzmeister.
- Dr. Aub, Ober-Med.-Rath, Vorsitzender des Deutschen Aerztevereinsbundes, München.
- Dr. v. Bergmann, Geh. Med.-Rath, Prof., Berlin.
- Dr. v. Bruns, Prof., Tübingen.
- Dr. v. Coler, Wirkl. Geh. Ober-Med.-Rath, General-Stabsarzt der Armee, Prof., Berlin.
- Dr. Curschmann, Geh. Med.-Rath, Prof., Leipzig.
- Dr. Erb, Geheimer Rath, Prof., Heidelberg.
- Dr. Ewald, Geh. Med.-Rath, Prof., Berlin.
- Dr. B. Fraenkel, Geh. Med.-Rath, Prof., Berlin.
- Dr. Gerhardt, Geh. Med.-Rath, Prof., Berlin.
- Dr. Gusserow, Geh. Med.-Rath, Prof., Berlin.
- Dr. Koenig, Geh. Med.-Rath, Prof., Berlin.
- Dr. Lent, Geh. San.-Rath, Vors. des Ausschusses der preussischen Aerztekammern, Cöln.
- Dr. v. Leyden, Geh. Med.-Rath, Prof., Berlin.
- Dr. Liebreich, Geh. Med.-Rath, Prof., Berlin.
- Dr. Naunyn, Geh. Med.-Rath, Prof., Strassburg i. E.
- Dr. Pistor, Geh. Ober-Med.-Rath, Berlin.
- Dr. Rumpf, Prof., Director des neuen allg. Krankenhauses, Hamburg.
- Dr. B. S. Schultze, Geheimer Rath, Prof., Jena.
- Dr. Waldeyer, Geh. Med.-Rath, Prof., Berlin.
- Dr. v. Ziemssen, Geheimer Rath, Ober-Med.-Rath, Prof., München.

XVII.

Arbeiten aus dem Laboratorium für experimentelle Pharmakologie
zu Strassburg.

153. Ueber die diuretische Wirkung einiger Purinderivate.

Von

Dr. med. et philos. Narziss Ach.

Bei seinen Untersuchungen über die diuretische Wirkung des Caffeins hat v. Schroeder ¹⁾ ausgeführt, dass hierbei zwei Wirkungen des Caffeins zu berücksichtigen sind, eine das Centralnervensystem beeinflussende, welche durch Erregung der sogenannten vasomotorischen Centren die Harnsecretion beeinträchtigt, und eine direct die Nieren treffende, welche durch den Eintritt einer mächtigen Harnfluth charakterisirt ist. Von diesem Ergebniss ausgehend hat v. Schroeder ²⁾ weiterhin untersucht, ob sich nicht andere zur Caffeingruppe gehörende Körper finden liessen, welche die Nierenwirkung des Caffeins besitzen, dagegen keine oder wenigstens nur eine geringe centrale Erregung hervorrufen. Hierbei ergaben sich die besonderen Vorzüge des Theobromins als Diureticum, die darin gipfeln, dass dasselbe keine centrale Erregung verursacht und so auch ohne Narkotica, in genügender Dosis verabreicht, beträchtliche Diurese hervorruft. Der diuretische Effect ist bedeutend grösser und von viel längerer Dauer als nach Caffein. Dazu treten auch bei maximaler Diurese keine Vergiftungserscheinungen auf. Das ebenfalls untersuchte Caffeinmethylehydroxyd und das Caffeidin zeigten keine deutliche diuretische Wirkung. Aethoxycaffein bewirkte zwar lebhafte Diurese, aber zugleich centrale Lähmung, so dass an eine Anwendbarkeit desselben nicht zu denken war.

Nachdem nun durch die ausgedehnten Arbeiten E. Fischer's die Synthese und die Klarstellung der Constitution des Purins und

1) Dieses Archiv, Bd. XXII, 39.

2) Dieses Archiv, Bd. XXIV, 85.

seiner Derivate gelungen ist,¹⁾ lag es nahe, die diuretische Wirkung der gesamten hierher gehörigen Körper und speciell die der Xanthinderivate (2-6 — Dioxypurine) einer Untersuchung zu unterziehen. Durch Herrn Prof. Schmiedeberg wurden mir diese von der Firma C. F. Boehringer und Soehne in Waldhof bei Mannheim auf synthetischem Wege dargestellten Präparate zur Verfügung gestellt.

Zu den Versuchen wurden ausschliesslich Kaninchen verwendet, da bei diesen Thieren der diuretische Einfluss sehr deutlich hervortritt und dieselben zugleich nur geringe individuelle Verschiedenheiten zeigen, was einen Vergleich der einzelnen Versuche untereinander ermöglicht. Der Harn wurde einerseits am unversehrten und nicht narkotisirten Thiere durch Druck auf die Blase gewonnen, ein Verfahren, das bereits durch v. Schroeder u. A. ausgeführt wurde, sowie andererseits durch die Anwendung der modificirten Naunyn-Pfaff'schen Blasencantülen,²⁾ die nach Unterbindung der Blutgefässe in die geöffnete Blase eingeführt und befestigt wurden. Ungefähr $\frac{1}{2}$ Stunde vor Beginn der Operation wurde das Thier durch Verabreichung von 0,6—0,7 g Chloralhydrat in 20 proc. Lösung pro kg seines Gewichtes narkotisirt. Das Chloralhydrat wurde durch die Schlundsonde in den Magen gebracht. Bei dem ersten Verfahren wurde dem unversehrten Thier der betreffende Körper per os verabreicht, bei Anwendung der Blasencantülen in die Oberschenkelvene injicirt. Die Kaninchen erhielten einige Tage vor den Versuchen möglichst kräuterreiche Nahrung.

Aus der sogenannten Xanthinreihe, den 2-6-Dioxypurinen gelangten mit einer Ausnahme alle Methylverbindungen zur Untersuchung, die sich aus der Lactamformel des Xanthins ableiten lassen. So Caffeïn oder 1-3-7-Trimethylxanthin, dann die drei Dimethyl-2-6-Dioxypurine, nämlich 3-7-Dimethylxanthin, das unter dem Namen Theobromin bekannt ist, das isomere Theophyllin oder 1-3-Dimethylxanthin und das gleichfalls isomere Paraxanthin oder 1-7-Dimethylxanthin.

Von den drei möglichen Monomethylxanthinen wurden das zuerst von Salomon³⁾ im menschlichen Harn entdeckte Heteroxanthin (7-Methylxanthin), sowie 3-Methylxanthin, das zuerst

1) Vgl. E. Fischer: Synthesen in der Puringruppe, Berichte d. D. chem. Ges. XXXII, 435.

2) Vgl. dieses Archiv, Bd. III, 102 und Bd. XXXII, 16.

3) Zeitschr. f. physiol. Chemie XI, 410 und XVIII, 207; Berichte d. D. chem. Ges. XVIII, 3406.

von E. Fischer und F. Ach¹⁾ aus der 3-Methylharnsäure dargestellt wurde, zur Untersuchung verwendet, während 1-Methylxanthin, das von Krüger und Salomon²⁾ im Harn gefunden wurde, synthetisch aber noch nicht dargestellt ist, leider nicht zur Verfügung stand. Dagegen konnte die Grundsubstanz, Xanthin, in die Untersuchung einbezogen werden.

Von sonstigen, nicht zur Xanthinreihe gehörigen Dioxypurinen habe ich noch das Isocaffeïn oder 1.7.9-Trimethyl-6.8-dioxypurin untersucht.

Auch einige *Monoxyपुरine* wurden hinsichtlich ihrer diuretischen Wirkung geprüft, so das zuerst von Tafel und Baillie³⁾ auf elektrolytischem Wege gewonnene Reduktionsproduct des Caffeïns, das Desoxycaffeïn oder 1.3.7-Trimethyl-2-oxy-1.6-dihydropurin und das von Tafel⁴⁾ dargestellte Desoxytheobromin oder 3.7-Dimethyl-2-oxy-1.6-dihydropurin.

Als Beispiele für die diuretische Wirkung der einzelnen Substanzen dienen folgende Versuche.

1. Caffeïn (1.3.7 — Trimethylxanthin).

Dieser Körper wurde bereits durch v. Schröder untersucht, sodass nur wenige Versuche zum Zwecke des Vergleichs angestellt wurden.

Versuch I (Abdrücken).

Männliches Kaninchen von 2100 g Körpergewicht.

9 h. 10 m.—12 h. 10 m.	28 ccm Harn = 9,3 ccm pro Stunde.
12 h. 10 m.	1,0 g Caffeïn lacticum in 20 ccm Wasser gelöst per os.
12 h. 20 m.— 3 h. 20 m	42 ccm Harn = 14 ccm pro Stunde.
Summe des Harns in 3 Stunden nach	0,1 g Caffeïn lacticum = 42 ccm
Erwartet nach der Norm	= 28 ccm
	<hr/> Ueberschuss = 14 ccm

Versuch II (Blasencantile).

Weibliches Kaninchen von 1900 g Körpergewicht erhält um

- 2 h. 15 m. 6 ccm einer 20 proc. Chloralhydratlösung per os.
- 2 h. 45 m. Beginn der Operation.
- 2 h. 55 m. 2 ccm. physiolog. Kochsalzlösung in die Oberschenkelvene.

1) Berichte d. D. chem. Ges. XXXI, 1950 und 1956.

2) Zeitchr. f. physiol. Chemie XXIV, 364; XXVI, 350.

3) Berichte d. D. chem. Ges. XXXII, 69 und 3206.

4) Ebenda XXXII, 3194.

Dauer der Beobachtung	Abgegebene Harmenge in ccm	Bemerkungen
3 h. m. 24 — 3 h. 34 m. (10 Minuten)	0,2	
3 h. 34 m.	—	0,02 g Caffeinum natriobenzoicum in 1 ccm Wasser
3 h. 34 m. — 3 h. 44 m.	0,6	
3 h. 44 m. — 3 h. 54 m.	0,8	
3 h. 54 m. — 4 h. 04 m.	0,9	
4 h. 04 m. — 5 h. 04 m. (1 Stunde)	3,2	
5 h. 04 m.	—	0,02 g Caffeinum natriobenzoicum
5 h. 04 m. — 5 h. 14 m. (10 Minuten)	1,9	
5 h. 14 m. — 5 h. 24 m.	1,1	
5 h. 24 m. — 5 h. 34 m.	0,6	Beendet.

Summe des Harns in 2 Stunden nach 0,04 g Caffeinum natriobenzoicum
= 9,1 ccm

Erwartet nach der Norm = 2,4 "

Ueberschuss = 6,7 "

2. Theobromin. (3.7 — Dimethylxanthin).

Versuch I (Abdrücken).

Männliches Kaninchen von 1500 g Körpergewicht.

11 h. 50 m. — 2 h. 50 m. 7 ccm Harn = 2,3 ccm pro Stunde (!)

3 h. 05 m. 1,0 g Theobrominum natriosalicylum (Diuretin)
in 10 ccm Wasser und 10 ccm Spülwasser
per os.

3 h. 05 m. — 6 h. 05 m. 60 ccm Harn = 20 ccm pro Stunde.

6 h. 05 m. — 9 h. 05 m. 20 ccm Harn = 6,7 ccm pro Stunde.

9 h. 05 m. — 9 h. 05 m. des nächstens Morgens 31 ccm Harn = 2,6 ccm
pro Stunde.

Summe des Harns in 18 Stunden nach 1,0 g Diuretin
= 111 ccm

Erwartet nach der Norm = 42 ccm

Ueberschuss = 69 ccm

Versuch II (Abdrücken).

Männliches Kaninchen von 1650 Körpergewicht.

9 h. 30 m. — 12 h. 30 m. 16 ccm Harn = 5,3 ccm pro Stunde.

12 h. 30 m. 1,0 g Diuretin in 20 ccm Wasser gelöst per os.

1 h. — m. — 4 h. — m. 92 ccm Harn = 27,3 ccm pro Stunde.

4 h. 15 m. — 7 h. 15 m. 11,5 ccm Harn = 3,8 ccm pro Stunde.

7 h. 15 m. — 9 h. 15 m. des nächsten Morgens 35 ccm Harn = 2,5 ccm
pro Stunde.

Summe des Harns in 6 Stunden und 15 Minuten nach 1,0 g Diuretin
= 93,5 ccm

Erwartet nach der Norm = 33,3 ccm

Ueberschuss = 60,2 ccm

Versuch III (Abdrücken).

Männliches Kaninchen von 2200 g Körpergewicht.

9 h. 10 m.—12 h. 10 m. 16 ccm Harn = 5,3 ccm pro Stunde.
 12 h. 10 m. 1,0 Diuretin in 20 ccm Wasser gelöst per os.
 12 h. 10 m.—3 h. 10 m. 94 ccm Harn = 31,3 ccm pro Stunde.
 Summe des Harns in 3 Stunden nach 1,0 g Diuretin

= 94 ccm

Erwartet nach der Norm = 16 ccm

Ueberschuss = 78 ccm.

Versuch IV (Abdrücken).

Männliches Kaninchen von 1900 g Körpergewicht.

9 h. 10 m.—12 h. 15 m. 12,5 ccm Harn = 4,2 ccm pro Stunde.
 12 h. 30 m. 1,0 g Diuretin in 20 ccm Wasser gelöst per os.
 12 h. 30 m.—3 h. 40 m. 101,0 ccm Harn = 33,6 ccm pro Stunde.
 3 h. 40 m.—7 h. 15 m. 25,0 ccm Harn = 7,0 ccm pro Stunde.
 7 h. 15 m.—9 h. 15 m. Morgens 26,0 ccm Harn = 1,9 ccm pro Stunde.

Summe des Harns in 3 Stunden und 10 Minuten der Beobachtungszeit nach 1,0 g Diuretin

= 101,0 ccm

Erwartet nach der Norm = 13,2 ccm

Ueberschuss = 87,8 ccm.

Versuch V (Abdrücken).

Männliches Kaninchen von 2100 g Körpergewicht.

9 h. 30 m.—12 h. 30 m. 8,5 ccm Harn = 2,8 ccm pro Stunde.
 12 h. 45 m. 0,2 g Diuretin in 20 ccm Wasser gelöst per os.
 12 h. 45 m.—3 h. 45 m. 15 ccm Harn = 5,0 ccm pro Stunde.
 3 h. 45 m.—7 h. — m. 22 " Harn = 6,8 " pro Stunde.
 7 h. — m.—10 h. Morgens 21,5 " Harn = 1,4 " pro Stunde.

Summe des Harns in 6 Stunden und 15 Minuten nach 0,2 g Diuretin

= 37 ccm

Erwartet nach der Norm = 26,2 "

Ueberschuss = 10,8 "

Versuch VI (Blasenkanüle).

Männliches Kaninchen von 2250 Körpergewicht erhält um

1 h. 50 m. 9 ccm einer 20 proc. Chloralhydratlösung per os.
 3 h. 25 m. 2 " physiolog. Kochsalzlösung in die Oberschenkelvene.

Dauer der Beobachtung	Abgegebene Harnmenge in ccm	Bemerkungen
4 h. 20 m.— 5 h. 40 m. (1 Stunde u. 20 Minuten)	2,4	0,02 g Diuretin in 1 ccm Wasser
5 h. 40 m.	—	
5 h. 41 m.— 5 h. 51 m. (10 Minuten)	0,6	
5 h. 51 m.— 6 h. 11 m. (20 Minuten)	1,2	

Dauer der Beobachtung	Abgegebene Harnmenge in ccm	Bemerkungen
6 h. 11 m.	—	0,02 g Diuretin
6 h. 12 m.— 6 h. 22 m. (10 Minuten)	0,4	—
6 h. 22 m.	—	0,02 g Diuretin
6 h. 23 m.— 6 h. 33 m.	0,4	—
6 h. 33 m.	—	0,02 g Diuretin
6 h. 34 m.— 6 h. 44 m.	1,4	—
6 h. 44 m.	—	0,02 g Diuretin
6 h. 45 m.— 6 h. 55 m.	0,3	—
6 h. 56 m.— 7 h. 06 m.	1,4	—
7 h. 06 m.	—	0,02 g Diuretin
7 h. 07 m.— 7 h. 17 m.	0,6	—
7 h. 17 m.— 7 h. 47 m. (30 Minuten)	0,4	Beendet.

Summe des Harns in 90 Minuten der Beobachtungszeit nach 0,12 g Diuretin

$$\begin{aligned}
 &= 6,3 \text{ ccm} \\
 \text{Erwartet nach der Norm} &= 2,6 \text{ „} \\
 \hline
 \text{Ueberschuss} &= 3,7 \text{ „}
 \end{aligned}$$

Versuch VII (Blasenkanüle).

Männliches Kaninchen von 1900 g Körpergewicht erhält um
 3 h. 0,75 ccm einer 20 proc. Chloralhydratlösung per os.
 3 h. 55 m. 2 ccm einer physiologischen Kochsalzlösung in die Ober-
 schenkelvene.

Dauer der Beobachtung	Abgegebene Harnmenge in ccm	Bemerkungen
4 h. 25 m.— 4 h. 35 m. (10 Minuten)	0,3	—
4 h. 36 m.— 4 h. 40 m.	—	10 ccm einer physiolog. Kochsalz- lösung intravenös
4 h. 35 m.— 4 h. 45 m.	0,3	—
4 h. 45 m.— 4 h. 55 m.	0,2	—
4 h. 55 m.— 5 h. 05 m.	0,2	—
5 h. 07 m.— 5 h. 10 m.	—	0,02 g Theobromin — 4 ccm e. Lösung v. 0,2 g in 40 ccm Wasser m. Na_2CO_3
5 h. 05 m.— 5 h. 15 m.	0,2	—
5 h. 15 m.— 5 h. 25 m.	0,3	—
5 h. 25 m.— 5 h. 35 m.	0,2	—
5 h. 36 m.— 5 h. 40 m.	—	0,04 g Theobromin — 8 ccm Lösung
5 h. 35 m.— 5 h. 45 m.	1,6	Harn stark blutig
5 h. 45 m.— 5 h. 55 m.	2,6	Harn etwas blutig
5 h. 55 m.— 6 h. 05 m.	2,6	Harn nicht blutig
6 h. 05 m.— 6 h. 15 m.	2,6	—
6 h. 15 m.— 6 h. 20 m.	—	0,05 g Theobromin — 10 ccm Lösung
6 h. 15 m.— 6 h. 25 m.	2,2	—

Dauer der Beobachtung	Abgegebene Harnmenge in ccm	Bemerkungen
6 h. 25 m.— 6 h. 35 m. (10 Minuten)	1,4	0,05 g Theobromin — 10 ccm Lösung Beendet.
6 h. 35 m.— 6 h. 45 m. "	1,0	
6 h. 49 m.— 6 h. 52 m. "	—	
6 h. 45 m.— 6 h. 55 m. "	0,4	
6 h. 55 m.— 7 h. 05 m. "	0,2	

Summe des Harns in 2 Stunden nach 0,16 g Theobromin
 = 15,3 ccm
 Erwartet nach der Norm = 3,6 "
 Ueberschuss = 11,7 "

3. Paraxanthin (1.7 — Dimethylxanthin).

Versuch I (Abdrücken).

Männliches Kaninchen von 1900 g Körpergewicht.

9 h. — m.—1 h. — m. 10,5 ccm Harn = 2,6 ccm pro Stunde.
 1 h. 10 m. 1,0 g Paraxanthin in 20 ccm Wasser suspendirt
 per os. 5 ccm Spülwasser.
 1 h. 10 m.—5 h. 15 m. 81 ccm Harn = 20,2 ccm pro Stunde.
 5 h. 15 m.—9 h. 15 m. 15,5 ccm Harn = 3,8 ccm pro Stunde.
 9 h. 15 m.—9 h. 15 m. des nächsten Tages 35,0 ccm Harn = 2,9 ccm
 pro Stunde.

Summe des Harns in 20 h nach 1,0 g Paraxanthin
 = 131,5 ccm
 Erwartet nach der Norm = 52,0 "
 Ueberschuss = 79,5 "

Versuch II (Blasenkanüle).

Männliches Kaninchen von 2300 g Körpergewicht erhält um

1 h. 30 m. 9 ccm einer 20 proc. Chloralhydratlösung.
 2 h. 40 m. 2 ccm physiolog. Kochsalzlösung in die Oberschenkelvene.

Dauer der Beobachtung	Abgegebene Harnmenge in ccm	Bemerkungen
3 h. 05 m.— 3 h. 25 m. (20 Minuten)	3,0	0,02 g Paraxanthinum natriosalicylio. — 2 ccm einer Lösung von 0,2 g Para- xanth. natriosalic. auf 20 ccm Wasser.
3 h. 25 m.	—	
3 h. 26 m.— 3 h. 36 m. (10 Minuten)	6,6	0,02 g Paraxanthinum natriosalicylio. Geschwindigkeit der Secretion bis 86 Tropfen in 2 Minuten.
3 h. 36 m.— 3 h. 56 m. (20 Minuten)	8,8	
3 h. 56 m.—	—	
3 h. 56 m.— 4 h. 06 m. (10 Minuten)	11,0	

Dauer der Beobachtung	Abgegebene Harnmenge in ccm	Bemerkungen
4 h. 06 m.	—	0,02 g Paraxanth. natriosalicyl.
4 h. 07 m.— 4 h. 17 m. (10 Minuten)	10,8	Geschwindigkeit bis 62 Tropfen in 2 Minuten.
4 h. 17 m.	—	0,02 g Paraxanth. natriosalicyl.
4 h. 18 m.— 4 h. 28 m. "	5,0	
4 h. 28 m.	—	0,02 g Paraxanth. natriosalicyl.
4 h. 29 m.— 4 h. 39 m. "	8,4	
4 h. 39 m.	—	0,02 g Paraxanth. natriosalicyl.
4 h. 40 m.— 4 h. 50 m. "	9,2	
4 h. 50 m.	—	0,02 g Paraxanth. natriosalicyl.
4 h. 51 m.— 5 h. 01 m. "	9,0	
4 h. 53 m.	—	1 ccm der 20proc. Chloralhydratlösung subcutan, da das Thier heftige Bewegungen ausführt.
5 h. 01 m.	—	0,02 g Paraxanth. natriosalicyl.
5 h. 02 m.— 5 h. 12 m. "	8,7	
5 h. 12 m.— 5 h. 22 m. "	4,2	
5 h. 22 m.— 5 h. 52 m. (30 Minuten)	14,9	Beendet.

Summe des Harns in 1 h und 40 Minuten der Beobachtungszeit
nach 0,16 g Paraxanthinum natriosalicylicum

= 80,5 ccm

Erwartet nach der Norm = 15,0 "

Ueberschuss = 65,5 "

Versuch III (Blasenkanüle).

Weibliches Kaninchen von 2300 g Körpergewicht erhält um
9 h. 15 m. 9 ccm einer 20proc. Chloralhydratlösung per os.
10 h. 40 m. 2 ccm physiolog. Kochsalzlösung in die Oberschenkelvene.

Dauer der Beobachtung	Abgegebene Harnmenge in ccm	Bemerkungen
11 h. 25 m.— 11 h. 45 m (20 Minuten)	0,9	
11 h. 45 m.	—	0,02 g Paraxanthin. natriosalicyl. intravenös.
11 h. 46 m.— 11 h. 56 m. (10 Minuten)	0,4	
11 h. 56 m.— 12 h. 16 m. (20 Minuten)	1,6	Harn leicht blutig.
12 h. 16 m.	—	0,02 g Paraxanthin. natriosalicyl.
12 h. 17 m.— 12 h. 27 m. (10 Minuten)	0,5	
12 h. 27 m.	—	0,02 g Paraxanthin. natriosalicyl.
12 h. 28 m.— 12 h. 38 m. "	0,5	
12 h. 38 m.	—	0,02 g Paraxanthin. natriosalicyl.
12 h. 39 m.— 12 h. 49 m. "	2,2	Harn nicht mehr blutig.
12 h. 49 m.	—	0,02 g Paraxanthin. natriosalicyl.
12 h. 50 m.— 1 h	3,0	
1 h. --- m.	—	0,02 g Paraxanthin. natriosalicyl.

Dauer der Beobachtung	Abgegebene Harmenge in ccm	Bemerkungen
1 h. 01 m.— 1 h. 11 m. (10 Minuten)	2,8	1 h. 02 m.— 1 h. 03 m. — 25 Tropfen.
1 h. 11 m.	—	0,02 g Paraxanthin. natriosalicyl.
1 h. 12 m.— 1 h. 22 m. "	3,0	1. bis 2. Minute nach der Injection — 25 Tropfen.
1 h. 22 m.	—	0,02 g Paraxanthin. natriosalicyl.
1 h. 23 m.— 1 h. 33 m. "	3,7	
1 h. 33 m.— 1 h. 43 m. "	3,2	
1 h. 43 m.— 2 h. 13 m. (30 Minuten)	4,8	Beendet.

Summe des Harns in 1 Stunde und 50 Minuten nach 0,16 g Paraxanthinum natriosalicylicum

= 21,5 ccm

Erwartet nach der Norm = 5,0 "

Ueberschuss = 16,5 "

Versuch IV (Blasenkanüle).

Männliches Kaninchen von 1750 g Körpergewicht erhält um

3 h. 44 m. 10 ccm einer 20 proc. Urethanlösung per os.

4 h. 35 m. 2 ccm physiolog. Kochsalzlösung in die Oberschenkelvene.

Dauer der Beobachtung	Abgegebene Harmenge in ccm	Bemerkungen
5 h. 10 m.— 5 h. 30 m. (20 Minuten)	0,8	
5 h. 30 m.	—	0,02 g Paraxanthinum natriosalicyl. — 2 ccm einer 1 proc. Lösung in die Oberschenkelvene.
5 h. 30 m.— 5 h. 40 m. (10 Minuten)	1,3	
5 h. 40 m.— 5 h. 50 m. "	0,8	
5 h. 50 m.	—	0,02 g Paraxanth. natriosalicyl.
5 h. 50 m.— 6 h. — m. "	1,8	
6 h. — m.— 6 h. 10 m. "	1,2	
6 h. 10 m.	—	0,02 g Paraxanth. natriosalicyl.
6 h. 10 m.— 6 h. 20 m. "	5,8	
6 h. 20 m.	—	0,02 g Paraxanth. natriosalicyl.
6 h. 20 m.— 6 h. 30 m. "	8,5	
6 h. 30 m.	—	0,02 g Paraxanth. natriosalicyl.
6 h. 30 m.— 6 h. 40 m. "	10,1	Von 6 h. 31 m.— 6 h. 33 m. — 61 Tropfen in 2 Minuten.
6 h. 40 m.	—	0,02 g Paraxanth. natriosalicyl.
6 h. 40 m.— 6 h. 50 m. "	9,2	
6 h. 50 m.	—	0,02 g Paraxanth. natriosalicyl.
6 h. 50 m.— 7 h. — m. "	7,0	
7 h. — m.	—	0,02 g Paraxanth. natriosalicyl.
7 h. — m.— 7 h. 10 m. "	5,7	
7 h. 10 m.— 7 h. 20 m. "	3,6	Beendet.

Summe des Harns in 1 Stunde 40 Minuten nach 0,16 g Paraxanth. natriosalicylicum

$$\begin{aligned} &= 51,4 \text{ ccm} \\ \text{Erwartet nach der Norm} &= 4,0 \text{ „} \\ \hline \text{Ueberschuss} &= 47,4 \text{ „} \end{aligned}$$

Versuch V (Blasenkanüle).

Männliches Kaninchen von 1800 g Körpergewicht erhält um
2 h. 10 ccm einer 20proc. Urethanlösung per os.
4 h. 30 m. 2 ccm physiolog. Kochsalzlösung in die Oberschenkelvene.

Dauer der Beobachtung	Abgegebene Harmenge in ccm	Bemerkungen
5 h. 05 m.— 5 h. 25 m. (20 Minuten)	1,2	
5 h. 25 m.	—	0,02 g Paraxanthin. natriosalicylicum = 2 ccm einer 1proc. Lösung in die Oberschenkelvene.
5 h. 25 m.— 5 h. 35 m. (10 Minuten)	3,2	
5 h. 35 m.— 5 h. 45 m.	1,7	
5 h. 45 m.	—	0,02 g Paraxanthin. natriosalicylic.
5 h. 46 m.— 5 h. 56 m.	7,0	
5 h. 56 m.	—	0,02 g Paraxanthin. natriosalicylic.
5 h. 57 m.— 6 h. 07 m.	7,4	
6 h. 07 m.	—	0,02 g Paraxanthin. natriosalicylic.
6 h. 07 m.— 6 h. 17 m.	7,1	Versuch wird beendet.

Summe des Harns in 50 Minuten der Beobachtungszeit nach 0,08 g Paraxanthinum natriosalicylicum

$$\begin{aligned} &= 26,4 \text{ ccm} \\ \text{Erwartet nach der Norm} &= 3,0 \text{ „} \\ \hline \text{Ueberschuss} &= 23,4 \text{ „} \end{aligned}$$

4. *Theophyllin* (1·3-Dimethylxanthin).

Versuch I (Abdrücken).

Männliches Kaninchen von 1900 g Körpergewicht.

11 h. 45 m.—2 h. 45 m. 10 ccm Harn = 3,3 ccm pro Stunde.
3 h. 1,0 g Theophyllin in 10 ccm Wasser per os;
5 ccm Spülwasser.
3 h. — m.—6 h. — m. 116 ccm = 38,7 ccm pro Stunde.
6 h. — m.—9 h. — m. 30 ccm = 10,0 ccm pro Stunde.
9 h. — m.—9 h. — m. des nächsten Tages 38 ccm = 3,2 ccm pro
Stunde.

Summe des Harns in 18 Stunden nach 1,0 g Theophyllin

$$\begin{aligned} &= 184 \text{ ccm} \\ \text{Erwartet nach der Norm} &= 60 \text{ „} \\ \hline \text{Ueberschuss} &= 124 \text{ „} \end{aligned}$$

Versuch II (Abdrücken).

Männliches Kaninchen von 1550 g Körpergewicht.

9 h. 30 m.—12 h. 30 m. 12,5 ccm Harn = 4,2 ccm pro Stunde.
 12 h. 30 m. 1,0 g Theophyllin in 20 ccm Wasser, theilweise
 suspendirt. 5 ccm Spülwasser.
 1 h. — m.—4 h. — m. 68 ccm Harn = 22,7 ccm pro Stunde.
 4 h. 15 m.—7 h. 15 m. 32 „ „ = 10,7 „ „ „

Am nächsten Morgen todt aufgefunden.

Summe des Harns in 6 Stunden nach 1,0 g Theophyllin
 = 100 ccm

Erwartet nach der Norm = 25 „

Ueberschuss = 75 „

Versuch III (Blasenkanüle).

Männliches Kaninchen von 1220 g Körpergewicht erhält um

2 h. 30 m. 6 ccm einer 20 proc. Chloralhydratlösung.
 3 h. 50 m. 1 ccm der Chlorallösung subcutan.
 4 h. — m. 2 ccm physiolog. Kochsalzlösung in der Oberschenkelvene.
 4 h. 25 m. Ende der Operation.

Dauer der Beobachtung	Abgegebene Harmenge in ccm	Bemerkungen
5 h. 02 m.	—	Der 1. Tropfen seit Beendigung der Operation fällt aus der Blasenkanüle.
5 h. 02 m.— 5 h. 12 m. (10 Minuten)	0,3	6 Tropfen Urin.
5 h. 12 m.	—	0,02 g Theophyllin intravenös (1 ccm Lösung).
5 h. 13 m.— 5 h. 23 m. „	2,3	
5 h. 23 m.— 5 h. 33 m. „	3,4	
5 h. 33 m.— 5 h. 43 m. „	1,8	
5 h. 43 m.	—	0,02 g Theophyllin.
5 h. 45 m.— 5 h. 55 m. „	0,3	
5 h. 55 m.— 6 h. 05 m. „	0,2	
6 h. 06 m.	—	0,02 g Theophyllin.
6 h. 07 m.— 6 h. 17 m. „	0,1	2 Tropfen
6 h. 17 m.	—	0,02 g Theophyllin.
6 h. 18 m.— 6 h. 28 m. „	0	Thier noch tief chloralisirt.
6 h. 29 m.	—	0,02 g Theophyllin.
6 h. 30 m.— 6 h. 40 m. „	0	
6 h. 40 m.— 7 h. 10 m. (30 Minuten)	0	Thier lebt; Versuch beendet.

Summe des Harns in 50 Minuten der Beobachtungszeit nach 0,04 g
 Theophyllin = 8,0 ccm

Erwartet nach der Norm = 1,5 „ (!)

Ueberschuss = 6,5 „

Versuch IV (Blasenkanüle).

Männliches Kaninchen von 1550 g Körpergewicht erhält um

2 h. 45 m. 6 ccm der 20 proc. Chloralhydratlösung per os.
 4 h. 10 m. 1 ccm physiolog. Kochsalzlösung in die Oberschenkelvene.

Dauer der Beobachtung	Abgegebene Harmenge in ccm	Bemerkungen
4 h. 35 m.— 4 h. 55 m. (20 Minuten)	0,9	15 ccm physiolog. Kochsalzlösung intravenös.
4 h. 55 m.— 5 h. — m.	—	
4 h. 55 m.— 5 h. 05 m. (10 Minuten)	0,3	0,05 g Theophyllin — 5 ccm der Lösung intravenös.
5 h. 05 m.— 5 h. 15 m. "	0,4	
5 h. 15 m.— 5 h. 25 m. "	0,4	
5 h. 25 m.— 5 h. 28 m.	—	
5 h. 25 m.— 5 h. 30 m. (5 Minuten)	3,8	Geringer Verlust von Harn.
5 h. 30 m.— 5 h. 35 m. "	8,6	
5 h. 35 m.— 5 h. 45 m. (10 Minuten)	9,3	
5 h. 45 m.— 5 h. 55 m. "	3,4	0,05 g Theophyllin — 5 ccm der Lösung.
5 h. 55 m.— 5 h. 57 m.	—	
5 h. 55 m.— 6 h. 05 m. "	1,6	Verlust von Harn.
6 h. 05 m.— 6 h. 15 m. "	5,0	
6 h. 15 m.— 6 h. 25 m. "	3,4	0,1 g Theophyllin — 10 ccm der Lösung.
6 h. 27 m.— 6 h. 32 m.	—	
6 h. 25 m.— 6 h. 32 m. (7 Minuten)	2,0	
6 h. 32 m.— 6 h. 35 m. (3 Minuten)	0,4	
6 h. 35 m.— 6 h. 45 m. (10 Minuten)	0,4	
6 h. 45 m.— 6 h. 55 m. "	0,2	
6 h. 55 m.— 7 h. 05 m. "	0,3	Beendet.
7 h. 05 m.— 7 h. 50 m. (45 Minuten)	0,7	

Summe des Harns in 1 Stunde der Beobachtungszeit nach 0,1 g Theophyllin

= 35,1 ccm

Erwartet nach der Norm = 2,7 "

Ueberschuss = 32,4 "

5. *Heteroxanthin* (7-Methylxanthin).

Versuch I (Abdrücken).

Männliches Kaninchen von 2150 g Körpergewicht.

- 9 h. 30 m.— 12 h. 30 m. 95 ccm Harn = 31,7 ccm pro Stunde. (!)
 12 h. 45 m. 1,0g Heteroxanthin in 20 ccm Wasser suspendirt
 per os (5 ccm Spülwasser).
 12 h. 45 m.— 3 h. 45 m. Kein Urin.
 3 h. 45 m.— 6 h. 45 m. 66 ccm Harn = 22 ccm pro Stunde. 6 h. gesteigerte Reflexerregbarkeit.
 6 h. 45 m.— 9 h. 45 m. des nächsten Tages 41 ccm Harn = 2,7 ccm pro Stunde.

Summe des Harns in 6 Stunden = 66 ccm

Erwartet nach der Norm = 190 "

Ueberschuss = — 144 " Harn nach 1,0 g in 6 Stunden.

Versuch II (Abdrücken).

Männliches Kaninchen von 2050 g Körpergewicht.

9 h. 45 m.— 9 h. 45 m. des nächsten Tages 325 ccm = 12,7 ccm pro Stunde.

9 h. 45 m.— 4 h. 45 m. 36 ccm = 5,1 ccm pro Stunde.

5 h. 0,25 g Heteroxanthin in 20 ccm Wasser suspendirt per os. 5 ccm Spülwasser.

5 h.—10 h. des nächsten Tages 91 ccm

10 h.— 6 h. 18 "

Summe des Harns in 17 Stunden = 91,0 ccm

Erwartet nach der Norm = 86,7 "

Ueberschuss = 4,3 " Harn in 17 Stunden nach 0,25 g Heteroxanthin.

Versuch III (Blasenkanüle).

Männliches Kaninchen von 1520 g Körpergewicht erhält um 2 h. 30 m. 6 ccm einer 20 proc. Chlorallösung.

Dauer der Beobachtung	Abgegebene Harmenge in ccm	Bemerkungen
4 h. — m.— 4 h. 20 m. (20 Minuten)	1,6	
4 h. 26 m.	—	1 ccm einer 20 proc. Lösung von Heteroxanthinum natriosalicylicum (opalescent) = 0,02 g intravenös.
4 h. 27 m.— 4 h. 37 m. (10 Minuten)	1,7	
4 h. 37 m.— 4 h. 57 m. (20 Minuten)	2,7	
4 h. 58 m.	—	1 ccm Heteroxanthinlösung intravenös.
4 h. 59 m.— 5 h. 09 m. (10 Minuten)	0,7	
5 h. 09 m.	—	1 ccm Heteroxanthinlösung intravenös.
5 h. 10 m.— 5 h. 20 m. "	2,5	
5 h. 23 m.	—	1 ccm Heteroxanthinlösung intravenös.
5 h. 24 m.— 5 h. 34 m. "	2,4	
5 h. 34 m.	—	1 ccm Heteroxanthinlösung intravenös.
5 h. 35 m.— 5 h. 45 m. "	1,6	
5 h. 47 m.	—	1 ccm Heteroxanthinlösung intravenös.
5 h. 48 m.— 5 h. 58 m. "	1,9	
5 h. 59 m.	—	1 ccm Heteroxanthinlösung intravenös.
6 h. — m.— 6 h. 10 m. "	1,7	
6 h. 10 m.— 6 h. 40 m. (30 Minuten)	3,0	Beendet.

Summe des Harns in 90 Minuten der beobachteten Zeit nach 0,14 g Heteroxanthinum natriosalicylicum

= 15,2 ccm

Erwartet nach der Norm = 7,2 "

Ueberschuss = 8,0 "

Versuch IV (Blasenkanüle).

Männliches Kaninchen von 1450 g Körpergewicht erhält um

9 h. 45 m. 5 ccm Chloral (20 proc. Lösung).

11 h. 15 m. 1 ccm physiol. Kochsalzlösung in die Oberschenkelvene.

Dauer der Beobachtung	Abgegebene Harmenge in ccm	Bemerkungen
11 h. 55 m.—12 h. 15 m. (20 Minuten)	0,6	5 ccm physiol. Kochsalzlösung.
12 h. 15 m.—12 h. 18 m.	—	
12 h. 15 m.—12 h. 25 m. (10 Minuten)	0,3	5 ccm Heteroxanthinlösung (0,2 Heterox. und 0,1 Piperazin auf 40 ccm Wasser) = 0,025 g Heterox.
12 h. 40 m.—12 h. 43 m.	—	
12 h. 25 m.—12 h. 45 m.	0,4	5 ccm Heteroxanthinlösung (0,2 Heterox. und 0,2 Piperazin auf 50 ccm Wasser) = 0,02 g Heterox.
12 h. 45 m.—12 h. 55 m.	0,2	
1 h. — m.	—	
12 h. 55 m.—1 h. 05 m.	0,2	10 ccm Heteroxanthinlösung = 0,04 g
1 h. 05 m.—1 h. 15 m.	0,5	
1 h. 19 m.—1 h. 23 m.	—	
1 h. 15 m.—1 h. 25 m.	0,2	15 ccm Heteroxanthinlösung = 0,06 g
1 h. 25 m.—1 h. 35 m.	0,6	
1 h. 35 m.—1 h. 40 m.	—	
1 h. 35 m.—1 h. 45 m.	0,3	10 ccm Heteroxanthinlösung = 0,04 g
1 h. 45 m.—1 h. 48 m.	—	
1 h. 45 m.—1 h. 55 m.	0,4	
1 h. 55 m.—2 h. 25 m. (30 Minuten)	0,1	Beendet.
2 h. 25 m.—2 h. 55 m.	0,1	

Summe des Harns in 70 Minuten der beobachteten Zeit nach 0,185 g Heteroxanthin

$$= 2,4 \text{ ccm}$$

$$\text{Erwartet nach der Norm} = 2,1 \text{ „}$$

$$\text{Überschuss} = 0,3 \text{ „}$$

6. 3-Methylxanthin.

Versuch I (Abdrücken).

Männliches Kaninchen von 1800 g Körpergewicht. Nahrung der letzten Tage war Kleie, Gras und Heu.

12 h. 45 m.—4 h. 15 m. (3½ h.) 10 ccm Harn = 2,9 ccm pro Stunde.

4 h. 20 m. 0,5 g 3-Methylxanthin suspendiert in 20 ccm Wasser und 5 ccm Spülwasser per os.

4 h. 20 m.—8 h. 20 m. (4 h.) 5 ccm Harn = 1,25 ccm pro Stunde. Erhöhte Reflexerregbarkeit.

8 h. 20 m.—12 h. 20 m. (16 h.) 45 ccm Harn = 2,8 ccm pro Stunde.

Summe des Harns in 20 Stunden = 50 ccm

$$\text{Erwartet nach der Norm} = 57 \text{ „}$$

Überschuss = —7 „ Harn nach 0,5 g 3-Methylxanthin in 20 Stunden.

Versuch II (Blasenkanüle).

Männliches Kaninchen von 1500 g Körpergewicht erhält um

2 h. 30 m. 6 ccm einer 20 proc. Chloralhydratlösung.

3 h. 30 m. 2 ccm physiolog. Kochsalzlösung.

Dauer der Beobachtung	Abgegebene Harnmenge in ccm	Bemerkungen
4 h. 10 m.— 4 h. 50 m. (40 Minuten)	1,6	0,02 g 3-Methylxanthin in die Oberschenkelvene = 2 ccm einer Lösung von 0,2 g 3-Methylxanthin mit wenig kohlensaurem Natron in 20 ccm Wasser.
4 h. 50 m.	—	
4 h. 51 m.— 5 h. 01 m. (10 Minuten)	0,8	0,02 g 3-Methylxanthin = 2 ccm der Lösung.
5 h. 1 m.— 5 h. 21 m. (20 Minuten)	1,5	
5 h. 21 m.	—	0,01 g 3-Methylxanthin = 1 ccm der Lösung.
5 h. 22 m.— 5 h. 32 m. (10 Minuten)	0,6	
5 h. 32 m.	—	0,04 g 3-Methylxanthin = 4 ccm der Lösung.
5 h. 33 m.— 5 h. 43 m.	0,3	
5 h. 44 m.	—	0,06 g 3-Methylxanthin = 6 ccm; sofortiger Tod durch Luftembolie.
5 h. 45 m.— 6 h. 05 m. (20 Minuten)	0,3	
6 h. 05 m.	—	

Summe des Harns in 70 Minuten nach 0,09 g 3-Methylxanthin
= 3,5 ccm

Erwartet nach der Norm = 2,8 "

Überschuss = 0,7 " in 70 Minuten nach 0,09 g.

Versuch III (Blasenkanüle).

Männliches Kaninchen von 1950 g erhält um

2 h. 40 m. 7,5 ccm einer 20 proc. Chloralhydratlösung.

3 h. 50 m. 2,0 " physiolog. Kochsalzlösung in die Oberschenkelvene.

Dauer der Beobachtung	Abgegebene Harnmenge in ccm	Bemerkungen
4 h. 25 m.— 4 h. 45 m. (20 Minuten)	1,2	15 ccm physiolog. Kochsalzlösung intravenös.
4 h. 45 m.— 4 h. 55 m. (10 Minuten)	0,6	
4 h. 50 m.— 4 h. 55 m.	—	
4 h. 55 m.— 5 h. 05 m.	0,6	0,01 g 3-Methylxanthin = 1 ccm einer 1 proc. Lösung.
5 h. 05 m.— 5 h. 15 m.	0,6	
5 h. 15 m.— 5 h. 17 m.	—	
5 h. 15 m.— 5 h. 25 m.	0,8	0,02 g 3-Methylxanthin.
5 h. 25 m.— 5 h. 35 m.	1,0	
5 h. 35 m.— 5 h. 37 m.	—	
5 h. 35 m.— 5 h. 45 m.	0,6	0,04 g 3-Methylxanthin.
5 h. 45 m.— 5 h. 55 m.	0,6	
5 h. 55 m.— 5 h. 58 m.	—	

Dauer der Beobachtung	Abgegebene Harnmenge in ccm	Bemerkungen
5 h. 55 m.— 6 h. 05 m. (10 Minuten)	0,8	0,1 g 3-Methylxanthin.
6 h. 05 m.— 6 h. 15 m. "	0,6	
6 h. 15 m.— 6 h. 25 m. "	3,6	
6 h. 25 m.— 6 h. 30 m. "	—	
6 h. 25 m.— 6 h. 35 m. "	2,5	
6 h. 35 m.— 6 h. 45 m. "	3,4	
6 h. 45 m.— 6 h. 55 m. "	4,1	
6 h. 55 m.— 7 h. 05 m. "	3,0	
7 h. 05 m.— 7 h. 15 m. "	3,8	
7 h. 15 m.— 7 h. 25 m. "	2,8	
7 h. 25 m.— 7 h. 55 m. (30 Minuten)	10,0	Beendet.
7 h. 55 m.— 8 h. 05 m. (10 Minuten)	3,8	
8 h. 05 m.— 8 h. 25 m. (20 Minuten)	4,4	

Summe des Harns in 3 Stunden 10 Minuten nach 0,17 g 3-Methylxanthin

= 36,8 ccm

Erwartet nach der Norm = 11,4 "

Ueberschuss = 25,4 "

7. Xanthin (2.6-Dioxypurin).

Versuch I (Blasenkanthle).

Männliches Kaninchen von 2050 g Körpergewicht erhält um
 2 h. 45 m. 7,5 ccm einer 20 proc. Chloralhydratlösung.
 4 h. — m. 1,0 " 20 proc. Chlorallösung subcutan.
 4 h. 10 m. 2,0 " physiolog. Kochsalzlösung.

Dauer der Beobachtung	Abgegebene Harnmenge in ccm	Bemerkungen
4 h. 50 m.— 5 h. 10 m. (20 Minuten)	0,5	15 ccm Piperazinslösung = 0,075 g Piperazin intravenös.
5 h. 10 m.— 5 h. 15 m. "	—	
5 h. 10 m.— 5 h. 20 m. (10 Minuten)	0,4	0,04 g Xanthin (0,2 Xanthin mit 0,2 Piperazin in 50 ccm Wasser gelöst). Harn blutig gefärbt. Harn zeitweise blutig. 0,02 g Xanthin = 5 ccm Lösung intravenös.
5 h. 20 m.— 5 h. 30 m. "	0,6	
5 h. 30 m.— 5 h. 40 m. "	0,6	
5 h. 40 m.— 5 h. 50 m. "	0,5	
5 h. 50 m.— 6 h. — m. "	0,4	
6 h. — m.— 6 h. 03 m. "	—	
6 h. — m.— 6 h. 10 m. "	0,4	
6 h. 10 m.— 6 h. 20 m. "	0,8	
6 h. 20 m.— 6 h. 30 m. "	1,2	
6 h. 30 m.— 6 h. 32 m. "	—	
6 h. 30 m.— 6 h. 40 m. "	0,9	Harn leicht blutig.
6 h. 40 m.— 6 h. 50 m. "	0,9	Harn leicht blutig.

Dauer der Beobachtung	Abgegebene Harmenge in ccm	Bemerkungen
6 h. 50 m.— 6 h. 55 m.	—	0,06 g Xanthin — 15 ccm Lösung in- travenös.
6 h. 50 m.— 7 h. — m. (10 Minuten)	0,4	Harn blutig.
7 h. — m.— 7 h. 10 m. "	0,3	" "
7 h. 10 m.— 7 h. 20 m. "	0,2	" "
7 h. 20 m.— 8 h. — m. (40 Minuten)	1,2	Harn leicht blutig. Versuch beendet.

Summe des Harns in 80 Minuten der Beobachtungszeit nach 0,12 g Xanthin

= 5,1 ccm

Erwartet nach der Norm = 3,2 "

Ueberschuss = 1,9 "

Versuch II (Blasenkanüle).

Männliches Kaninchen von 2000 g Körpergewicht erhält um
3 h. — m. 8 ccm einer 20 proc. Chloralhydratlösung.
3 h. 40 m. 2 " physiolog. Kochsalzlösung in die Oberschenkelvene.

Dauer der Beobachtung	Abgegebene Harmenge in ccm	Bemerkungen
4 h. 20 m.— 4 h. 40 m. (20 Minuten)	1,0	Harn leicht blutig.
4 h. 42 m.	—	0,01 g Xanthin (0,1 Xanthin und 0,1 Piperazin : 50,0 Wasser.
4 h. 40 m.— 4 h. 50 m. (10 Minuten)	0,6	Harn blutig.
4 h. 50 m.— 5 h. — m. "	0,4	" "
5 h. — m.— 5 h. 10 m. "	0,8	" "
5 h. 10 m.— 5 h. 20 m. "	1,0	" "
5 h. 20 m.	—	0,01 g Xanthin — 5 ccm der Lösung.
5 h. 20 m.— 5 h. 30 m. "	1,0	Harn blutig.
5 h. 30 m.— 5 h. 40 m. "	0,9	" "
5 h. 40 m.— 5 h. 50 m. "	1,0	" "
5 h. 52 m.— 5 h. 55 m.	—	0,03 g Xanthin — 15 ccm der Lösung.
5 h. 50 m.— 6 h. 10 m. (20 Minuten)	2,0	Harn blutig.
6 h. 10 m.— 6 h. 20 m. (10 Minuten)	0,9	" "
6 h. 20 m.— 6 h. 30 m. "	1,0	" "
6 h. 30 m.— 6 h. 33 m.	—	0,03 g Xanthin — 15 ccm der Lösung.
6 h. 30 m.— 6 h. 40 m. "	1,1	Harn blutig.
6 h. 40 m.— 6 h. 50 m. "	1,1	" "
6 h. 50 m.— 7 h. — m. "	0,8	" "
7 h. — m.— 7 h. 03 m.	—	0,05 g Xanthin — 5 ccm der Lösung von Versuch II und 10 ccm der Lösung von Versuch I.
7 h. — m.— 7 h. 10 m. "	1,2	Harn blutig.
7 h. 10 m.— 7 h. 20 m. "	2,0	" "
7 h. 20 m.— 7 h. 50 m. (30 Minuten)	2,0	" " Versuch beendet.

Summe des Harns in 2 Stunden 40 Minuten der Beobachtungszeit
nach 0,13 g Xanthin

$$\begin{array}{rcl} & = 15,8 \text{ ccm} & \\ \text{Erwartet nach der Norm} & = 8,0 & \text{ " } \\ \hline \text{Ueberschuss} & = 7,8 & \text{ " } \end{array}$$

8. *Isocaffein* (1.7.9-Trimethyl-6.8-dioxypurin).

Versuch I (Abdrücken).

Männliches Kaninchen von 1820 g Körpergewicht.

9 h. 45 m.— 9 h. 45 m. des nächsten Tages 270 ccm = 11,3 ccm pro Stunde.

9 h. 45 m.— 4 h. 45 m. 12,5 ccm = 1,8 ccm pro Stunde.

5 h. 0,25 g *Isocaffein* in 20 ccm Wasser gelöst per os.

5 h. — m.—10 h. — m. des nächsten Tages 93 ccm = 5,5 ccm pro Stunde.

10 h. — m.— 6 h. 15 m 13,5 ccm = 1,7 ccm pro Stunde.

Summe des Harns in 17 Stunden nach 0,25 g *Isocaffein*

$$\begin{array}{rcl} & = 93,0 \text{ ccm} & \\ \text{Erwartet nach der Norm} & = 30,6 & \text{ " } \\ \hline \text{Ueberschuss} & = 62,4 & \text{ " } \end{array}$$

Versuch II (Blasenkanüle).

Männliches Kaninchen von 2150 g Körpergewicht erhält um

12 h. 15 m. 7 ccm einer 20proc. Chloralhydratlösung per os.

1 h. 45 m. 2 " physiol. Kochsalzlösung in die Oberschenkelvene.

Dauer der Beobachtung	Abgegebene Harnmenge in ccm	Bemerkungen
2 h. 30 m.— 2 h. 50 m. (20 Minuten)	3,8	
2 h. 50 m.	—	0,02 g <i>Isocaffein</i> (2proc. Lösung) intravenös.
2 h. 51 m.— 3 h. 01 m. (10 Minuten)	3,8	
3 h. 01 m.— 3 h. 11 m.	2,6	
3 h. 11 m.— 3 h. 21 m.	2,4	
3 h. 21 m.	—	0,02 g <i>Isocaffein</i> .
3 h. 22 m.— 3 h. 32 m.	4,1	
3 h. 32 m.— 3 h. 42 m.	2,4	
3 h. 42 m.	—	0,02 g <i>Isocaffein</i> .
3 h. 43 m.— 3 h. 53 m.	2,6	
3 h. 53 m.	—	0,02 g <i>Isocaffein</i> .
3 h. 54 m.— 4 h. 04 m.	3,0	
4 h. 04 m.	—	0,02 g <i>Isocaffein</i> .
4 h. 05 m.— 4 h. 15 m.	4,6	Narkose sehr oberflächlich.
4 h. 15 m.	—	0,02 g <i>Isocaffein</i> .
4 h. 16 m.— 4 h. 26 m.	3,5	
4 h. 26 m.	—	0,02 g <i>Isocaffein</i> .
4 h. 27 m.— 4 h. 37 m.	1,8	Narkose sehr oberflächlich.
4 h. 37 m.— 5 h. 07 m. (30 Minuten)	3,0	
5 h. 07 m.— 6 h. 37 m. (90 Minuten)	2,4	Beendet.

Summe des Harns in 1 Stunde und 40 Minuten nach 0,14 g Isocaffeïn

= 31,1 ccm

Erwartet nach der Norm = 19,0 "

Ueberschuss = 12,1 "

9. *Desoxycaffeïn* (1.3.7-Trimethyl-2-oxy-1.6-dihydropurin).

Versuch I (Abdrücken).

Männliches Kaninchen von 1550 g Körpergewicht.

9 h. 30 m.—12 h. 30 m. 16,5 ccm Harn = 5,5 ccm pro Stunde.

12 h. 45 m. 1,0 g Desoxycaffeïn in 20 ccm Wasser gelöst per os.

1 h. 45 m. heftiger tetanischer Krampfanfall, später häufige Wiederholung, stark erhöhte Reflexerregbarkeit gegen tactile und optische Reize, weniger gegen akustische.

12 h. 45 m.— 3 h. 45 m. 12,5 ccm Harn = 4,2 ccm pro Stunde.

(ausgedrückt an dem kurz vorher verendeten Thiere).

Menge des Harns in 3 Stunden nach 1,0 g Desoxycaffeïn

= 12,5 ccm

Erwartet nach der Norm aber = 16,5 "

Ueberschuss = — 4,0 "

Versuch II (Abdrücken).

Männliches Kaninchen von 1620 g Körpergewicht.

9 h. 30 m.—12 h. 30 m. 15 ccm Harn = 5 ccm pro Stunde.

12 h. 45 m. 0,2 g Desoxycaffeïn in 20 ccm Wasser gelöst per os.

12 h. 45 m.— 3 h. 45 m. 18 ccm Harn = 6 ccm pro Stunde; 2 kleine Blutgerinnsel beigemischt, leicht röthlich.

3 h. 45 m.— 6 h. 45 m. 14 ccm Harn = 4,7 ccm pro Stunde.

6 h. 45 m.—10 h. — m. des nächsten Tages 42 ccm = 2,7 ccm pro Stunde.

Summe des Harns in 6 Stunden nach 0,2 g Desoxycaffeïn

= 32 ccm

Erwartet nach der Norm = 30 "

Ueberschuss = 2 "

Versuch III (Blasenkanüle).

Männliches Kaninchen von 2000 g Körpergewicht erhält um

2 h. 55 m. 9 ccm einer 20 proc. Chloralhydratlösung per os.

3 h. 45 m. 2 " physiol. Kochsalzlösung in die Oberschenkelvene.

4 h. 25 m. 1 " Chlorallösung subcutan.

Dauer der Beobachtung	Abgegebene Harmenge in ccm	Bemerkungen
5 h. — m. — 5 h. 20 m. (20 Minuten)	1,2	
5 h. 20 m.	—	0,02 g Desoxycaffein in 2 proc. Lösung intravenös
5 h. 21 m. — 5 h. 31 m. (10 Minuten)	0,6	
5 h. 31 m. — 5 h. 51 m. (20 Minuten)	1,2	
5 h. 51 m.	—	0,02 g Desoxycaffein.
5 h. 52 m. — 6 h. 02 m. (10 Minuten)	0,6	
6 h. 02 m.	—	"
6 h. 03 m. — 6 h. 13 m.	0,6	
6 h. 13 m.	—	"
6 h. 14 m. — 6 h. 24 m.	1,0	
6 h. 24 m.	—	"
6 h. 25 m. — 6 h. 35 m.	0,4	
6 h. 35 m.	—	"
6 h. 36 m. — 6 h. 46 m.	0,8	
6 h. 46 m. — 6 h. 56 m.	1,0	
6 h. 56 m. — 7 h. 26 m. (30 Minuten)	2,0	Beendet.

Summe des Harns in 1 Stunde 20 Minuten der Beobachtungszeit
nach 0,12 g Desoxycaffein

= 5,2 ccm

Erwartet nach der Norm = 4,8

Ueberschuss = 0,4

10. *Desoxytheobromin* (3.7-Dimethyl-2-oxy-1.6-dihydropurin).

Versuch I (Abdrücken).

Männliches Kaninchen von 1750 g Körpergewicht.

9 h. 30 m. — 12 h. 30 m. 30 ccm Harn = 10 ccm pro Stunde.

12 h. 30 m. 1,0 g Desoxytheobromin in 20 ccm Wasser ge-
löst per os.

1 h. — m. — 4 h. — m. 42,0 ccm Harn = 14,0 ccm pro Stunde.

4 h. 15 m. — 7 h. 15 m. 38,5 " " = 12,8 " " "

7 h. 15 m. — 9 h. 15 m. des nächsten Tages 31 ccm Harn = 2,2 ccm
pro Stunde.

Summe des Harns in 20 Stunden nach 1,0 g Desoxytheobromin

= 111,5 ccm

Erwartet nach der Norm = 200,0

Ueberschuss = — 88,5

Versuch II (Abdrücken).

Männliches Kaninchen von 2100 g Körpergewicht.

9 h. 10 m. — 12 h. 10 m. 29,0 ccm Harn = 9,7 ccm pro Stunde.

12 h. 30 m. 1,0 g Desoxytheobromin in 20 ccm Wasser ge-
löst per os.

12 h. 30 m.— 3 h. 40 m. 85 ccm Harn = 26,8 ccm pro Stunde.

3 h. 40 m.— 7 h. 15 m. 13 " " = 3,7 " " "

(Harn leicht blutig gefärbt.)

7 h. 15 m.— 9 h. 15 m. des nächsten Tages 28 ccm Harn = 2 ccm pro Stunde. (Harn nicht mehr blutig.)

Summe des Harns in 20 Stunden und 45 Minuten nach 1,0 g Desoxytheobromin

= 126,0 ccm

Erwartet nach der Norm = 200,4 "

Ueberschuss = -73,6 "

Versuch III (Blasenkanüle).

Männliches Kaninchen von 2100 g Körpergewicht erhält um

1 h. 30 m. 8 ccm einer 20 proc. Chloralhydratlösung per os.

3 h. 25 m. 2 " physiolog. Kochsalzlösung in die Oberschenkelvene.

Dauer der Beobachtung	Abgegebene Harmenge in ccm	Bemerkungen
4 h. 20 m.— 4 h. 40 m. (20 Minuten)	2,5	
4 h. 42 m.	—	0,02 g Desoxytheobromin (1 ccm einer 2 proc. Lösung intravenös.
4 h. 42 m.— 4 h. 52 m. (10 Minuten)	1,7	
4 h. 52 m.— 5 h. 02 m. "	1,5	Thier macht starke Bewegungen.
5 h. 08 m.	—	1,5 ccm der 20 proc. Chloralhydratlösung in die Oberschenkelvene.
5 h. 20 m.	—	Thier todt.

Summe des Harns in 20 Minuten nach 0,02 g Desoxytheobromin

= 3,2 ccm

Erwartet nach der Norm = 1,2 "

Ueberschuss = 0,7 "

Versuch IV (Blasenkanüle).

Männliches Kaninchen von 2080 g Körpergewicht erhält um

1 h. 15 m. 8 ccm einer 20 proc. Chloralhydratlösung per os.

2 h. 15 m. Beginn der Operation.

2 h. 25 m. 2 ccm physiolog. Kochsalzlösung in die Oberschenkelvene.

Dauer der Beobachtung	Abgegebene Harmenge in cem	Bemerkungen
3 h. 10 m.— 3 h. 30 m. (20 Minuten)	2,0	
3 h. 30 m.	—	0,02 g Desoxytheobromin (1 cem einer 2proc. Lösung) intravenös.
3 h. 31 m.— 3 h. 41 m. (10 Minuten)	1,7	
3 h. 41 m.— 4 h. 01 m. (20 Minuten)	3,6	
4 h. 01 m.	—	0,02 g Desoxytheobromin.
4 h. 02 m.— 4 h. 12 m. (10 Minuten)	3,0	
4 h. 12 m.	—	"
4 h. 13 m.— 4 h. 23 m.	4,0	
4 h. 23 m.	—	"
4 h. 24 m.— 4 h. 34 m.	3,6	
4 h. 34 m.	—	"
4 h. 35 m.— 4 h. 45 m.	3,4	
4 h. 45 m.	—	"
4 h. 46 m.— 4 h. 56 m.	3,4	
4 h. 56 m.	—	"
4 h. 57 m.— 5 h. 07 m.	3,4	
5 h. 07 m.	—	"
5 h. 08 m.— 5 h. 28 m. (20 Minuten)	6,6	
5 h. 28 m.— 6 h. 03 m. (35 Minuten)	5,8	Beendet.

Summe des Harns in 1 Stunde und 50 Minuten nach 0,14 g Desoxy-
theobromin

= 32,7 cem

Erwartet nach der Norm = 11,0 "

Ueberschuss = 21,7 "

Was die Art der Verabreichung der einzelnen Substanzen anlangt, so wurde Paraxanthin bei den meisten Versuchen wegen seiner schweren Löslichkeit als Paraxanthinum natriosalicylicum gegeben. Dasselbe wurde als Doppelsalz ähnlich wie das Diuretin in der Weise hergestellt, dass 1 g Paraxanthin in kohlensäurefreier Natronlauge gelöst und die schwach alkalische klare Lösung mit 1 g Natrium salicylicum unter Luftabschluss zum Trocknen gebracht wurde. Auch Heteroxanthinum natriosalicylicum wurde in ähnlicher Weise hergestellt. Da jedoch dies Natriumdoppelsalz ebenfalls schwer löslich ist, so wurde Heteroxanthin ebenso wie Xanthin unter Zusatz von Piperazin in Lösung gebracht. Die übrigen Substanzen konnten, sofern sie nicht wie Theophyllin, Isocaffeïn, Desoxycaffeïn und Desoxytheobromin in Wasser leicht löslich sind, nach Zusatz von wenig kohlensaurem Natron in Lösung injicirt werden.

Bereits ein oberflächlicher Blick auf die erhaltenen Versuchsergebnisse zeigt uns, dass die einzelnen Körper ihrer diuretischen Wirkung nach grosse Verschiedenheiten aufweisen. Klar und übersichtlich tritt dies aus der folgenden Zusammenstellung hervor.

Substanz und Dosis in g	Zeit, während welcher der Harn nach Application gesammelt wurde.	Diuret. Effect (Verhältniss des erhaltenen Urins zur Norm = 1)	Art der Versuche (A=Abdrücken, B=Blasenkanüle)
1. Caffeïn			
1,0 in den Magen	3 h.	1,5	A
0,04 in die Vene	2 h.	3,8	B
2. Diuretin			
1,0 in den Magen	18 h.	2,6	A
1,0 " " "	6 h. 15 m.	2,8	A
1,0 " " "	3 h.	5,9	A
1,0 " " "	3 h. 10 m.	7,6	A
0,2 " " "	6 h. 15 m.	1,4	A
0,12 in die Vene	1 h. 30 m.	2,4	B
		Mittel = 3,8	
Theobromin			
0,16 in die Vene	2 h.	4,3	B
3. Paraxanthin			
1,0 in den Magen	20 h.	2,5	A
Paraxanthinum natriosalicylicum			
0,16 in die Vene	1 h. 40 m.	5,4	B
0,16 " " "	1 h. 50 m.	4,3	B
0,16 " " "	1 h. 40 m.	12,9	B
0,08 " " "	50 m.	8,8	B
		Mittel = 7,8	
4. Theophyllin			
1,0 in den Magen	18 h.	3,1	A
1,0 " " "	6 h.	4,0	A
0,04 in die Vene	50 m.	5,3	B
0,1 " " "	1 h.	13,0	B
		Mittel = 6,3	
5. Heteroxanthin			
1,0 in den Magen	6 h.	0,35	A
0,25 " " "	17 h.	1,05	A
0,185 in die Vene	1 h. 10 m.	1,14	B
		Mittel = 0,84	
Heteroxanthin. natriosalicylicum			
0,14 in die Vene	1 h. 30 m.	2,1	B
6. 3-Methylxanthin			
0,5 in den Magen	20 h.	0,88	A
0,09 in die Vene	1 h. 10 m.	1,25	B
0,17 " " "	3 h. 10 m.	3,2	B
		Mittel = 1,78	
7. Xanthin			
0,12 in die Vene	1 h. 20 m.	1,6	B
0,13 " " "	2 h. 40 m.	1,98	B

Substanz und Dosis in g	Zeit, während welcher der Harn nach Application gesammelt wurde.	Diuret. Effect (Verhältniss des erhaltenen Urins zur Norm = 1)	Art der Versuche (A = Abdrücken, B = Blasenkanüle)
8. Isocaffeïn			
0,25 in den Magen	17 h.	3,0	A
0,14 in die Vene	1 h. 40 m.	1,64	B
9. Desoxycaffeïn			
1,0 in den Magen	3 h.	0,76	A
0,2 " " "	6 h.	1,07	A
0,12 in die Vene	1 h. 20 m.	1,09	B
		Mittel = 0,97	
10. Desoxytheobromin			
1,0 in den Magen	20 h.	0,56	A
1,0 " " "	20 h. 45 m.	0,63	A
0,02 in die Vene	20 m.	1,25	B
0,14 " " "	1 h. 50 m.	2,97	B

In dieser Tabelle ist das Verhältniss der erhaltenen Harnmenge zu der erwarteten Norm, die gleich 1 gesetzt wurde, als diuretischer Effect bezeichnet. v. Schroeder (l. c.) dagegen hat den Ueberschuss der erhaltenen über die erwartete Harnmenge als diuretischen Effect bezeichnet.

Aus der Betrachtung der Tabelle ergibt sich, dass die Dimethylxanthine bei Kaninchen am stärksten diuretisch wirken. Dass Theobromin stärker als Caffeïn wirkt, hat bereits v. Schroeder nachgewiesen und dies der geringeren centralen Erregung nach der Aufnahme von Theobromin zugeschrieben. Unter den drei Dimethylxanthinenscheint nundem bis jetzt allein untersuchten Theobromin die geringste diuretische Wirkung zuzukommen. Theophyllin und Paraxanthin wirken beträchtlich stärker.

In kleinen Gaben (0,02—0,04 g) intravenös eingespritzt veranlasst Theobrominum natriosalicylicum keine Diurese, während Paraxanthinum natriosalicylicum bereits in diesen Dosen diuretische Wirkung hervorruft. Auch Theophyllin wirkt bereits in diesen Gaben. Die Höhe der Wirkung zeigen jedoch bei intravenöser Injection sowohl Paraxanthin als Theophyllin erst nach Gaben von 0,06—0,1 g. Es stellt sich dann eine Steigerung auf das 30fache der gewöhnlichen Urinmenge des narkotisirten Thieres ein. Was die Dauer der Wirkung anlangt, so scheint dieselbe bei Paraxanthin etwas nachhaltiger zu sein als bei Theophyllin. Dies ist auch bei Darreichung von grösseren Gaben der Fall, wo Paraxanthin in Gaben von 0,5 g pro Kg in den Magen gegeben noch nach 20 Stunden

diuretisch wirkt, während nach Darreichung von Theophyllin um diese Zeit ein diuretischer Effect nicht mehr nachzuweisen ist. Doch ist der Unterschied nur gering. Bemerkenswerth ist, dass unter allen angestellten Versuchen den höchsten diuretischen Effect Theophyllin verursacht hat, sowohl bei grossen als bei kleinen Gaben. Eine Darreichung von 1,0 g per os verursachte eine Steigerung der Harnmenge auf 116 ccm, während nach der Norm nur 10 ccm zu erwarten waren. Nach Injection von 0,05 g in die Oberschenkelvene des narkotisirten Kaninchens wurden in den ersten 10 Minuten mehr als 12,4 ccm Harn abgeschieden, während nur 0,45 ccm zu erwarten waren. Doch scheint, wie bereits angeführt, nach der Anwendung von Paraxanthin die diuretische Wirkung nachhaltiger zu sein. Diuretin bewirkte im Maximum bei einer grösseren Zahl von Versuchen, nachdem 1,0 g desselben per os verabreicht waren, in den ersten drei Stunden eine Steigerung auf 101 ccm, während die Norm 12,5 ccm erwarten liess. Nach 6 Stunden, zuweilen schon früher, stellte sich jedoch fast ausnahmslos eine Abnahme der Secretion unter die Norm ein. Bei Injection von kleineren und mittleren Gaben in die Oberschenkelvene verursachten Diuretin und Theobromin nie annähernd die Vermehrung der Harnmenge, welche die beiden anderen Dimethylxanthine nach sich ziehen.

Von den untersuchten Monomethylxanthinen wirkt noch 3-Methylxanthin diuretisch, während Heteroxanthin (7-Methylxanthin) keine oder nur eine unbedeutende Steigerung der Harnmenge hervorruft. Bereits die Versuche Albanese's haben ergeben, dass 3-Methylxanthin viel stärker diuretisch wirkt als 7-Methylxanthin.¹⁾ Dabei ist zu beachten, dass die von diesem Autor am nicht narkotisirten Kaninchen beobachtete Vermehrung der Harnabsonderung viel beträchtlicher ist als die, welche von mir am narkotisirten Thier hervorgerufen werden konnte. In kleinen Dosen (bis 0,02 g) in die Vene injicirt, wirkt 3-Methylxanthin noch nicht diuretisch, erst nach grösseren Gaben (0,1—0,2 g) tritt Harnfluth ein. Werden jedoch zu grosse Mengen (über 0,2 g) applicirt, so stellt sich eine Herabsetzung der Secretion ein. Diese Verminderung der Urinmenge unter die Norm, die auch von mir nach Darreichung einer Gabe von 0,27 g pro Kg in den Magen beobachtet wurde, hat nach Albanese ihre Ursache darin, dass die Harncanälchen von ausgeschiedenen 3-Methylxanthinkryställchen vollständig erfüllt sind, und so mechanisch ein

1) Albanese: Ueber die Wirkungen des 7- und des 3-Methylxanthins. Dieses Archiv Bd. XLIII. 305.

Aufhören der Diurese bedingt wird. Nach mittleren intravenösen Gaben war die Steigerung der Diurese noch nach zwei Stunden zu beobachten.

Heteroxanthin wirkt in kleinen Gaben in die Vene injicirt nicht diuretisch. In mittleren Gaben (0,15—0,25 g) bewirkt es nach Albanese am nicht narkotisirten Thier in die Jugularvene eingespritzt eine Vermehrung der Harnabsonderung, die aber ungefähr fünfmal geringer ist als nach 3-Methylxanthin. Auch ich konnte in diesen Gaben per os und intravenös eine allerdings sehr geringe Diurese hervorrufen. Dagegen veranlassten grössere Gaben (0,5 pro Kg) per os bereits eine beträchtliche und stundenlang andauernde Herabsetzung der Urinmenge.

Der diuretische Effect, den Xanthin bewirkt, ist kaum nennenswerth. Weder nach kleinen noch nach mittleren Gaben, die in die Oberschenkelvene injicirt wurden, war eine irgendwie erhebliche Harnfluth zu bemerken. Dagegen bewirkten bereits kleinere Dosen Haematurie, die ungefähr 10 Minuten nach der intravenösen Application einsetzte und noch eine Stunde später, allerdings in geringerem Grade, zu beobachten war. Um diese Zeit trat auch eine Herabsetzung der Harnmenge unter die Norm ein.

Isocaffeïn, das als 1.7.9-Trimethyl-6.8-dioxypurin nicht mehr zur Xanthinreihe gehört, wirkt in kleinen und mittleren Gaben, wenn überhaupt, nur schwach diuretisch. Eine Gabe von 0,25 g in den Magen verabreicht verursachte eine geringe, aber wohl ausgeprägte Diurese.

Noch mehr tritt der diuretische Effect bei den untersuchten Monoxypurinen zurück. Desoxycaffeïn und Desoxytheobromin bewirken in grösseren Gaben (0,5—0,7 g pro kg) per os gereicht eine Herabsetzung der Diurese. Besonders stark ist die Schädigung der Nierenfunction durch Desoxytheobromin in dieser für Desoxycaffeïn allerdings bereits tödtlichen Dosis. Mittlere Gaben von Desoxycaffeïn in den Magen gebracht oder in die Vene injicirt bleiben ohne Einfluss auf die Harnsecretion; einen geringen Effect scheint hier Desoxytheobromin haben, ebenso nach kleinen Dosen (0,02 g), wo Desoxycaffeïn gleichfalls ganz ohne Wirkung ist. Es erinnert dies an die analogen Verhältnisse von Theobromin und Caffeïn, indem das ebenso wie Theobromin in der Stellung 1 entmethyirte Desoxytheobromin stärker diuretisch wirkt als Desoxycaffeïn, dem jedoch im Gegensatz zu Caffeïn diese Wirkung überhaupt nicht zukommt. Auch sonst besteht ein Unterschied in der physiologischen Wirkung dieser beiden homologen Monoxypurine.

1,0 g Desoxycaffeïn einem Kaninchen von 1550 g Körpergewicht in den Magen gebracht bewirkte nach einer Stunde einen heftigen tetanischen Krampfanfall, der sich später häufig wiederholte, bis nach 3 Stunden der Tod eintrat. Dabei bestand stark erhöhte Reflexerregbarkeit gegen tactile und optische Reize, weniger gegen akustische. Dieselbe Gabe von Desoxytheobromin einem Kaninchen von 1750 g Körpergewicht gereicht blieb ausser der sehr beträchtlichen Herabsetzung der Diurese ohne auffallende Wirkung. Desoxytheobromin scheint demnach für den Organismus des Kaninchens weniger gefährlich zu sein als Desoxycaffeïn. Da sich derartige Nebenbeobachtungen auf die Versuche am nicht narkotisirten Kaninchen beschränken mussten, so sind sie leider nur spärlich. Heteroxanthin in grossen Dosen (0,5 g pro kg) gereicht bewirkte, neben einer starken Schädigung der Nierenfunction, nach 5 Stunden eine Steigerung der Reflexerregbarkeit, ohne dass es jedoch zu Krampfanfällen kam. Nach mittleren Gaben (0,1—0,2 g pro kg) war diese Steigerung nicht zu beobachten, während Albanese¹⁾ bei seinen Untersuchungen eine Erhöhung der Reflexe überhaupt nie beobachten konnte und die Vergiftung nur unter Lähmungserscheinungen verlaufen sah. 3-Methylxanthin in einer Dosis von 0,28 g pro kg einem Kaninchen in den Magen einverleibt, bewirkte bereits nach 1—2 Stunden eine beträchtliche Steigerung der Reflexthätigkeit. Krämpfe wurden nicht beobachtet.

Wenn, wie wir gesehen haben, die methylierten Xanthine in verschieden starker Weise diuretisch wirken, so erhebt sich die Frage, ob nicht die Methylierung in bestimmter Stellung einen Einfluss auf den diuretischen Effect ausübt. Beziehungen zwischen chemischer Constitution und physiologischer Wirkung sind bereits hinreichend bekannt. So fanden Baumann und Kast²⁾, dass für die hypnotische Wirkung der Disulfone die Gruppe SO_2 als solche nicht in Betracht kommt, dass vielmehr nur diejenigen Disulfone diese Wirkung aufweisen, welche Aethylgruppen enthalten. Für die diuretische Wirkung der Xanthinderivate ist die Grundbase, Xanthin, von untergeordneter Bedeutung. Erst die methylierten Verbindungen rufen Harnfluth hervor. Dabei scheint die Methylierung an bestimmten Stellen in inniger Beziehung zur eintretenden Diurese zu stehen.

Von den einfach methylierten Xanthinen wirkt Heteroxanthin oder 7-Methylxanthin nur sehr wenig diuretisch, viel stärker dagegen

1) l. c.

2) Baumann und Kast: Ueber die Beziehungen zwischen chemischer Constitution und physiologischer Wirkung. Zeitschr. f. physiolog. Chemie XIV. 52.

3-Methylxanthin. Auch die Dimethylxanthine weisen Unterschiede auf, wenn auch alle drei die Urinmenge stark vermehren. Theophyllin (1.3-Dimethylxanthin) und Paraxanthin (1.7-Dimethylxanthin) sind dem Theobromin (3.7-Dimethylxanthin) in ihrer Wirkung überlegen. Die Methylierung in 1.3- und in 1.7-Stellung scheint demnach für die diuretische Wirkung von grösserer Wichtigkeit zu sein als die Methylierung in 3.7-Stellung.

Durch die Untersuchungen von Albanese,¹⁾ Bondzyński und Gottlieb,²⁾ Krüger und Schmidt,³⁾ Krüger⁴⁾ wissen wir, dass im thierischen Organismus eine theilweise Entmethylierung der mehrfach methylierten Xanthinderivate stattfindet. Der Abbau findet jedoch bei verschiedenen Thierarten nicht in gleicher Weise statt, wenigstens zeigen sich in quantitativer Hinsicht beträchtliche Unterschiede. (Krüger und Schmidt l. c.). Ueber das Verhalten zweier der angegebenen drei Dimethylxanthine im Organismus des Kaninchens geben uns vor allem die Untersuchungen von Krüger und Schmidt Aufschluss. Nach Fütterung von Paraxanthin wird neben unverändertem Paraxanthin 1-Methylxanthin ausgeschieden; nach Fütterung von Theobromin neben unverändertem Theobromin und wenig 3-Methylxanthin der Hauptmenge nach 7-Methylxanthin. Wie sich Theophyllin im Organismus des Kaninchens verhält, ist experimentell noch nicht untersucht. Theoretische Erwägungen führen zu der Annahme, dass es beim Kaninchen als 1-Methylxanthin zur Ausscheidung kommt. Denn nach den Untersuchungen von Krüger und Schmidt, und von Krüger (l. c.) ist beim Kaninchen die in 7-Stellung befindliche Methylgruppe beweglicher als die in 1-Stellung; die in 3-Stellung befindliche ist aber noch beweglicher als die in 7-Stellung, so dass die in 1-Stellung befindliche Methylgruppe am festesten gebunden zu sein scheint, und die 3-Methylgruppe im

1) Albanese: Archiv di Farmacol. e Terapeutica, vol. III, fasc. V. und Ueber das Verhalten des Coffeins und des Theobromins im Organismus, Dieses Archiv XXXV, 449 und Ueber die Bildung von 3-Methylxanthin aus Coffein im thier. Organismus, Ber. d. Deutsch. chem. Ges. XXXII, 2250.

2) Bondzyński und Gottlieb, Ber. d. D. chem. Ges. XXVIII, 1113 und Ueber Methylxanthin, ein Stoffwechselprod. des Theobromin und Coffein, Dieses Archiv XXXVI 45 und XXXVII 385.

3) M. Krüger und P. Schmidt: Ueber das Verhalten von Theobromin, Paraxanthin und des 3-Methylxanthin im Organismus. Ber. d. Deutsch. chem. Ges. XXXII, 2677.

4) M. Krüger: Ueber den Abbau des Caffeins im Organismus des Hundes Ber. d. Deutsch. chem. Ges. XXXII, 2815 und Ueber den Abbau des Caffeins im Organ. des Kaninchens. Ebenda XXXII, 3336.

Stoffwechsel des Kaninchens beweglicher erscheint als die 1-Methylgruppe.

In Uebereinstimmung hiermit steht, dass Krüger bei seinen Untersuchungen über den Abbau des Caffeins im Organismus des Kaninchens als Stoffwechselproducte im Harn Paraxanthin, Heteroxanthin und 1-Methylxanthin gefunden hat; das sind die methylierten Xanthine, welche von Krüger und Salomon¹⁾ auch im menschlichen Harn gefunden wurden. Berücksichtigen wir noch, dass eine vollständige Entmethylierung nach den Ausführungen von Krüger und Schmidt (l. c.) nicht wahrscheinlich ist, so haben wir als Endproducte: 1-Methylxanthin nach der Einnahme von Paraxanthin und Theophyllin, und Heteroxanthin nach der Einnahme von Theobromin. Da nun aber Heteroxanthin eine sehr geringe Diurese ausübt, so ist uns der Unterschied in der Wirkung der drei Dimethylxanthine auf die Nierenfunction wohl verständlich. Um so mehr zu bedauern ist, dass keine Untersuchungen mit dem synthetisch noch nicht dargestellten 1-Methylxanthin vorgenommen werden konnten.

Ob auch beim Menschen dem Theophyllin und Paraxanthin ein Vorzug vor dem Theobromin (Diuretin) zukommt, werden erst die klinischen Beobachtungen zeigen, da die bei Thieren gemachten Erfahrungen bekanntlich nicht ohne Weiteres auf den Menschen übertragen werden dürfen.

Was den Angriffspunkt dieser Diuretica anlangt, so wissen wir durch die Untersuchungen von v. Schroeder (l. c.), dass die Wirkung der specifischen Diuretica auf einer Erregung des Nierenepithels beruht und die Steigerung der Secretion desselben im Sinne Heidenhain's vor sich geht. Schwarz²⁾ konnte neuerdings nachweisen, dass für das Verständniss der Wirksamkeit der Diuretica die Ludwig'sche Filtrationstheorie, für deren Berechtigung er im übrigen neue Belege beibrachte, allein nicht ausreicht, da Caffein z. B. die Diurese unabhängig von der Blutcirculation erzeugt. v. Schroeder hatte unentschieden gelassen, ob Caffein auf das Epithel der Glomeruli oder der gewundenen Canäle oder auf beide secretionserregend wirkt. Hellin und Spiro³⁾, die bei mancherlei hochgradigen Vergiftungen der Niere, trotzdem die Epithelzellen, einmal der gewundenen, ein andermal der geraden Canälchen in der schwersten Weise afficirt

1) Krüger und Salomon: Die Alloxurbasen des Harnes. Zeitschr. f. physiol. Chem. XXIV. 364 und XXVI. 530.

2) Schwarz: Beiträge zur Physiologie und Pharmakologie der Diurese. Dieses Archiv XLIII. 1.

3) Hellin und Spiro: Ueber Diurese, Dieses Archiv XXXVIII. 368.

waren, dennoch eine ausgesprochene Wirkung des Caffeins eintreten sahen, wiesen darauf hin, dass von der Weite des zwischen der Bowman'schen Kapsel und dem von einem platten Epithel überzogenen Gefässknäuel liegenden Raumes die Stärke der Diurese abhängt. Demnach erscheint mir dem Epithel des Glomerulus eine hervorragende Bedeutung für diese Diurese zuzukommen, wobei der Zwischenraum aus physikalischen Gründen für den Eintritt der Diurese nöthig ist.

Die nach Injection der Dimethylxanthine, Paraxanthin und Theophyllin, untersuchten Nieren zeigten weder makroskopisch noch mikroskopisch frisch geschnitten und in Glycerin eingebettet irgend welche Veränderungen oder Einlagerungen. Auch an den in Alkohol gehärteten und in Haematoxylin-Eosin oder in Alaun-Carmin gefärbten Schnittpräparaten konnten Veränderungen nicht gefunden werden.

XVIII.

Aus den „Research Laboratories of the Royal College of Physicians,
London, and Royal College of Surgeons, England.“

Zur Pathologie des Coma diabeticum.

Von

Dr. Karl Grube, L. S. A. London.

Arzt in Bad Neuenahr.

(Mit 2 Curven.)

Die im folgenden zu beschreibenden Versuche wurden während des Winters 1899/1900 mit der Absicht ausgeführt, die von W. Sternberg¹⁾ mitgetheilten Versuche einer Nachprüfung zu unterwerfen bezw. dieselben zu erweitern.

Das Verständniss des Coma diabeticum zu fördern und seine Ursachen aufzufinden, ist von dem grössten praktischen Interesse, da eine grosse Anzahl von Diabetikern im Coma stirbt, und da wir in Bezug auf die Behandlung desselben vollkommen machtlos sind. Wir können bis jetzt wenig mehr thun als zusehen, wenn bei einem Diabetiker Coma ausgebrochen ist, da wir von einer Behandlungsweise, die mehr als ganz vorübergehende Erfolge aufzuweisen hat, nichts wissen.

Wie schon gesagt wurde, sterben viele Diabetiker im Coma. Obwohl junge, von der schweren Form der Zuckerkrankheit befallene Personen einen höheren Procentsatz der Fälle abgeben, so muss doch betont werden, dass das Coma wie ein Damoklesschwert den Diabetikern droht.

Die erste Erwähnung, dass der Diabetes mit dem Auftreten von Coma enden kann, findet man in der noch heute lesenswerthen und lehrreichen Arbeit von Marsh aus dem Jahre 1854.²⁾

Das Coma diabeticum, so wie ich es in 13 Fällen beobachtet habe, beginnt in der Regel mit Verdauungsstörungen, bestehend in

1) „Chemisches und Experimentelles zur Lehre vom Coma diabeticum“. Zeitschrift für klin. Medicin. 38. Bd. S. 65.

2) Dublin Quarterly Review. 1854. S. 1. „Observations on the treatment of diab. mell.“

Appetitmangel, Uebelkeit, Erbrechen und Diarrhoe oder zuweilen auch hartnäckiger Verstopfung. Die Kranken nehmen rapide an Kräften ab. Der Harn enthält in der Regel neben Zucker grosse Mengen von Aceton, Acetessigsäure, β -Oxybuttersäure und Ammoniak. Die Acetonausscheidung kann gering sein oder auch ganz verschwinden, dagegen ist die Ausscheidung der Oxybuttersäure stets bedeutend, bis über 20 g in 24 Stunden. In der Regel ist auch Eiweiss vorhanden. Der Athem hat den bekannten an Chloroform erinnernden Geruch. Wenn diese Erscheinungen einige Tage gedauert haben, wird der Kranke schläfrig, benommen und allmählich comatös. Zuweilen tritt diese Benommenheit mit nachfolgendem Coma auch plötzlich ohne vorhergehende Verdauungsstörung auf, doch scheint dies seltener der Fall zu sein.

In manchen Fällen geht dem Stadium der Benommenheit ein solches grosser Erregung vorher; der Kranke ist unruhig, sein Gesicht ist geröthet, der Puls ist schnell und voll. Nach einigen Stunden folgt auf dieses Erregungsstadium der Zustand von Benommenheit. In zwei Fällen meiner Beobachtung traten während dieses Erregungsstadiums asthmatische Anfälle auf, welche in einem Falle so heftig waren, dass nur grosse Morphininjectionen Erleichterung gaben. In diesem Falle wiederholten dieselben sich in der Zeit von 2 bis 4 Uhr Nachmittags 3 mal, dann trat allmählich Benommenheit ein.

Einmal beobachtete ich das Auftreten heftiger Convulsionen in 4 mit circa $\frac{1}{2}$ stündigen Pausen aufeinander folgenden Anfällen. In der Zeit zwischen den Anfällen war der Kranke bei Bewusstsein, wenn auch zerschlagen und ohne Erinnerung an das Vorhergegangene. Im Anschluss an den vierten Convulsionsanfall fiel er in Coma mit der typischen dyspnoischen Athmung. Es sei nebenbei bemerkt, dass dieser Kranke schon Tage lang auf grosse Dosen doppeltkohlensauren Natrons gesetzt war.

Das am meisten charakteristische Symptom für die Fälle von typischem diabetischem Coma ist die zuerst von Kussmaul beschriebene Athmung.¹⁾ Zuweilen beginnt diese Aenderung der Athmung schon einige Zeit vor dem Auftreten des Coma. So in einem Falle bei einer an schwerem Diabetes leidenden Dame. Dieselbe kam Nachmittags zu mir in die Sprechstunde mit geröthetem Gesicht, in grosser Erregung, mit trockner Zunge und ausgesprochener dyspnoischer Athmung. Sie glaubte sich erkältet zu haben. Am nächsten

1) Deutsches Archiv für klin. Medicin. 1874. Bd. 14.

Morgen zwischen 5 und 6 Uhr trat Coma ein, obgleich sofort für energische Alkalibehandlung, gute Stuhlentleerung und Bettruhe gesorgt wurde.

Diese Form der Dyspnoe ist charakterisirt durch tiefe Inspirationen; die Luft wird mit grosser Kraft eingezogen, wobei der Thorax stark ausgedehnt wird. Die eintretende Luft verursacht bei jeder Inspiration ein ganz charakteristisches, einem tiefen Seufzer ähnliches Geräusch. Die Expirationen sind kürzer als die Inspirationen und der Uebergang von Inspiration zur Expiration hat oft etwas plötzliches; der Thorax scheint nach der gewaltsamen Ausdehnung bei der Inspiration mit einer Art von Ruck zu collabiren. Die Frequenz der Athemzüge kann vermindert und vermehrt sein. Häufiger sah ich das letztere. Wenn es dem Ende zugeht, werden die Athemzüge allmählich flacher und häufiger, um ganz kurz vor dem Ende ganz selten zu werden. In den wenigen Fällen, in denen ich darauf achtete, trat Stillstand der Athmung eher ein als der des Herzens.

Die Zunge ist im Coma trocken, hart und rauh wie ein Reib-eisen. Die Körpertemperatur ist häufig subnormal. Der Puls und die Herzthätigkeit sind, ausser in den Fällen mit grosser Emaciation und Schwäche, kräftig und frequent und werden erst gegen Ende schwach.

Die Reflexe können, wie ich schon früher mittheilte,¹⁾ und seitdem noch mehrmals beobachtete, bis kurz vor dem Ende erhalten bleiben. Die Pupillen sind meist mittelweit und reagiren auf Licht bis zum Ende.

Man hat dieses typische diabetische Coma auf die verschiedenste Weise zu erklären versucht.

I. Man hat es angesehen als eine Vergiftung durch Aceton, eine Ansicht, die bekanntlich zuerst von Petters²⁾ und Kaulich³⁾ vertreten wurde. Diese Theorie hat auch heute noch Anhänger. Ich halte sie aus folgenden Gründen für unrichtig: 1) Können Diabetiker jahrelang grosse Mengen von Aceton ausscheiden, ohne dass sich die geringsten Anzeichen von Coma zeigen; 2) hat man in einzelnen Fällen beobachtet, dass die Acetonurie verschwand, als Coma auftrat, was darauf hinzuweisen scheint, dass dasselbe nicht von dem Vorhandensein von Aceton abhängig ist; 3) haben Experimente dargethan, dass Aceton ausser in grossen Dosen nicht giftig ist, und

1) Neurolog. Centralblatt 1893. „Das Verhalten der Patellarreflexe beim Diabetes“.

2) Prager Vierteljahrsschrift 1857. S. 81.

3) ibid. 1860 S. 58.

dass die mit Aceton hervorgebrachten Erscheinungen nicht die des diabetischen Comas sind.

II. Man hat das diabetische Coma als eine Form der Urämie ansprechen wollen. Das urämische Coma unterscheidet sich aber ganz ausgesprochen von dem typischen diabetischen Coma. Das erstere ist dazu stets von einer schweren Erkrankung der Nieren abhängig, während bei der diabetischen Form die Erkrankung der Nieren, wenn eine solche vorliegt, für das Coma nur von secundärer Bedeutung ist. Dass auch einmal bei einem Diabetiker Urämie auftreten kann, ist natürlich und ich habe das selbst beobachtet, aber dann ist die gleichzeitig bestehende Nierenerkrankung und nicht der Diabetes die Ursache.

III. Die Theorie, welche jetzt wohl die meisten Anhänger hat und besonders von Stadelmann, Naunyn, Magnus-Levy u. A. vertreten wird, führt das diabetische Coma auf eine vermehrte Säurebildung zurück. Stadelmann hat diese Theorie zuerst ausgesprochen, und ihm kommt auch das Verdienst zu, das Vorhandensein einer abnormen Säure zuerst gezeigt zu haben. Er glaubte, dass es sich um α -Krotonsäure handle, doch zeigten Minkowski und Külz, dass es sich um β -Oxybuttersäure handle. Walther's Experimente,¹⁾ der mit Chlorwasserstoff- und Phosphorsäure bei Kaninchen einen dem Coma ähnlichen Zustand hervorzurufen vermochte, scheinen ebenfalls im Sinne dieser Theorie zu sprechen.

Ausser der schon erwähnten β -Oxybuttersäure sind auch noch andere Säuren wie Acetessigsäure, Milchsäure und Fettsäuren im Harn gefunden und ebenfalls als für die Acidosis in Betracht kommend angesprochen worden, doch spielen nach Magnus-Levy²⁾ neben der Oxybuttersäure andere Säuren quantitativ keine Rolle.

Die Auffassung des Coma diabeticum als einer Säurevergiftung hat zu der Behandlung mit grossen Dosen von Alkali geführt, welche jedoch meines Wissens und nach meiner persönlichen Erfahrung überzeugende Resultate nicht aufzuweisen hat, ohne dass man das jedoch als gegen diese Theorie sprechend ansehen kann. Wenn der ganze Organismus durchsäuert ist, dann ist es an und für sich fraglich, ob es gelingen kann, genügende Mengen von Alkali dem Körper zuzuführen, um eine Neutralisation der Säure herbeizuführen. Das muss ich unbedingt zugestehen, dass ich in mehr als einem Falle von

1) „Untersuchungen über die Wirkung der Säuren auf den thierischen Organismus.“ Archiv für exper. Pathol. u. Pharmacol. Bd. VII. S. 145.

2) „Die Oxybuttersäure und ihre Beziehungen zum Coma diab.“ Archiv für exper. Path. u. Pharmacol. Bd. 42 S. 149.

Diabetes mit starker Acetessigsäureausscheidung und sonstigen Erscheinungen drohenden Comas eine wesentliche Besserung des Allgemeinbefindens und eine Verminderung der Acetessigsäure beobachtet habe, aber dieselbe hielt niemals lange Zeit an, obgleich das Alkali consequent weitergenommen wurde.

IV. Endlich ist noch einer Theorie zu gedenken, welche das diabetische Coma als den Ausdruck einer Vergiftung durch unbekannte Toxine ansieht. Der Hauptvertreter dieser Anschauung, welche an sich sehr viel Bestechendes hat, ist G. Klemperer.¹⁾ Nach ihm ständen Coma und Ausscheidung bezw. Bildung von Oxybuttersäure etc. nicht im causalen Verhältniss zu einander, sondern sie wären coordinirte, durch eine gemeinschaftliche Ursache (Toxine) hervorgerufene Erscheinungen. Zweifellos lässt sich das Coma mit seinen Erscheinungen nach dieser Theorie am besten erklären.

Wir müssen nun etwas näher auf die Eingangs citirte Arbeit von W. Sternberg eingehen, in welcher derselbe auf Grund theoretischer Ausführungen und praktischer Versuche an Thieren zu der Ansicht kommt, dass in der β -Amidobuttersäure das unbekannte Toxin des diabetischen Comas gefunden sei.

Es war schon früher durch Experimente gezeigt worden, dass die beim Coma ausgeschiedene β -Oxybuttersäure, Acetessigsäure und Aceton nicht giftig sind, aber ihr regelmässiges Auftreten im Harn brachte Sternberg auf die Vermuthung, dass sie nur die Zersetzungsproducte einer Substanz seien, welche selbst giftig ist. Indem Sternberg sich die Symptome des diabetischen Comas vergegenwärtigte, kam er zu der Ueberzeugung, dass das hypothetische Gift zu den Amidokörpern gehören müsse, während chemische Erwägungen und die Thatsache, dass Binz und Mayer mit Buttersäure einen dem Coma ähnlichen Zustand hervorgerufen hatten, auf die Amidobuttersäure hinleiteten. Wenn nun angenommen wird, dass die im diabetischen Harn vorkommende β -Oxybuttersäure nur ein Zersetzungsproduct der Amidobuttersäure sei, so musste diese ebenfalls zur β -Reihe gehören, und der gesuchte Körper könnte demnach nur β -Amidobuttersäure sein.

Ich habe versucht, den Ideengang Sternbergs in aller Kürze wiederzugeben, ich muss aber den Leser ersuchen, die geistvolle Arbeit selbst zur Hand zu nehmen.

Nachdem theoretisch die β -Amidobuttersäure als das mögliche Toxin des diabetischen Comas festgestellt war, musste weiter der

1) Berliner Klinische Wochenschrift 1909. Nr. 40.

Versuch gemacht werden, mit derselben einen diesem Coma analogen Zustand hervorzurufen. Dies gelang Sternberg auch bis zu einem gewissen Grade. Er erzielte Coma, ferner eine Veränderung der Respiration, die etwa dem des diabetischen Comas ähnlich war, aber es gelang ihm nicht, das Vorhandensein von Aceton, Acetessigsäure und β -Oxybuttersäure im Harn der Thiere nachzuweisen.

Bei dem Interesse, welches die Frage hat, schien es mir der Mühe werth, die Versuche zu wiederholen. Vor allem schien es mir darauf anzukommen, dieselben in der Weise auszuführen, dass die eventuellen Zersetzungsproducte im Harn erschienen.

Die mir gestellten Fragen lauteten:

1. ob es möglich sei, Coma hervorzurufen,
2. ob es möglich sei, eine dem diabetischen Coma analoge Dyspnoe zu erzielen,
3. ob es möglich sei, die beim diabetischen Coma im Harn auftretenden Substanzen im Harn der mit β -Amidobuttersäure vergifteten Thiere nachzuweisen.

Die Experimente, 20 der Zahl, wurden mit einer Ausnahme (Kaninchen) an Katzen vorgenommen.

Die β -Amidobuttersäure bezog ich von Dr. Schuchardt in Görlitz. Sie stellte eine braune syrupartige Flüssigkeit dar, die ca. 90 Proc. Säure enthielt. Dieselbe wurde zum Versuch in destillirtem Wasser aufgelöst und durch Zusatz von etwas Ammoniak oder kohlensaurem Natron abgestumpft.

In der Mehrzahl der Experimente wurden Athmungs- und Blutdruckcurven genommen, um den Einfluss der Säure auf die Athmung und Herzthätigkeit festzustellen.

Die Methode war folgende: Das Thier wurde mit einer Mischung von Alkohol, Chloroform und Aether (Verhältniss 1:2:3) narcotisirt, auf den Rücken gelegt und aufgeschnallt. Hierauf wurde die linke Jugularvene freigelegt und durch eine Glaskantile mit einer graduirten Burette verbunden, welche die Säure enthielt. Dann wurde die rechte Carotis freigelegt und mit dem Manometer verbunden. Eine Mareysche Trommel wurde über dem Abdomen dort fixirt, wo die Athembewegungen am deutlichsten waren. Die Bewegungen wurden durch einen Gummischlauch auf eine zweite Trommel übertragen, welche mit der Schreibvorrichtung in Verbindung stand. Nachdem der ganze Apparat functionirte und das Thier soweit aus der Narkose erwacht war, dass es auf Kneifen reagirte, wurde mit der Injection begonnen.

Versuch I/II: Kaninchen — 3120 g schwer.

11 h. 36 m. Injection von 1 g β -Amidobuttersäure aufgelöst in 18 ccm dest. Wasser in linke Ohrvene — Dauer der Injection 9 Minuten — ausser frequenter Herzthätigkeit nichts zu bemerken. Thier sitzt ruhig.

12 h. 11 m. 2. Injection von 1 g β -säure in 12 ccm Wasser. Thier sitzt ruhig.

12 h. 42 m. 3. Injection von 1 g β -säure in 12 ccm Wasser. Thier sitzt ruhig.

2 h. Das Thier scheint benommen, die Athmung ist tiefer und frequenter.

3 h. Thier noch stark benommen.

4 h. Thier wird lebhafter und läuft herum.

Versuch II. 1./II.: Katze — Gewicht 2800 g.

4,4 g β -säure in 22 ccm dest. Wasser aufgelöst.

3 h. 20 m. Injection von 10 ccm in linke Inguinalis. Herz schlägt sofort kräftiger. Athmung frequenter und tiefer. Pupillen ad maximum dilatirt.

3 h. 35 m. Injection von 12 ccm der Lösung. Katze betäubt.

4 h. Katze wird unruhig, losgebunden kann sie nicht aufrecht stehen und fällt um, wenn sie auf die Füße gesetzt wird.

4 h. 15 m. Katze kommt wieder zu sich, zeigt jedoch keine Neigung, sich zu bewegen.

5 h. Katze läuft durch das Zimmer.

Versuch III. 2./II.: Katze — Gewicht 3600 g.

3 h. 30 m. Injection von 2,8 g β -säure.

3 h. 40 m. " " 2,8 " " "

4 h. Pupillen ad maximum dilatirt; Thier stark betäubt. Respiration tief, 30 in der Minute, bei der Athmung wird der Thorax stark ausgedehnt, stärker als bei einer normal athmenden Katze.

4 h. 50 m. Thier erwacht aus der Betäubung, sitzt ruhig auf derselben Stelle. Herzaction sehr beschleunigt — Athmung normal.

5 h. 7 m. Katze läuft durch das Zimmer.

6 h. Katze hat sich anscheinend vollkommen erholt — getötet — der aus der Blase entnommene Harn giebt ausgesprochene Reaction mit Eisenchlorid.

Versuch IV. 3./II.: Katze — 3000 g.

Athmung vor Beginn der Injectionen 40 in der Minute.

12 h. Injection von 2 g β -Säure in 10 ccm Wasser.

12 h. 8 m. Injection von 2 g β -Säure in 10 ccm Wasser.

12 h. 20 m. Injection von 1 g β -Säure in 8 ccm Wasser.

12 h. 40 m. Injection von 1 g β -Säure in 10 ccm Wasser.

Nach der 2. Injection ist die Katze vollkommen betäubt, die Pupillen sind ad maximum dilatirt, die Athmung ist beschleunigt — ca. 50 in der Minute und die Inspirationen sind etwas tiefer — ausgesprochen wird die Veränderung in der Respiration aber erst nach der 4. Injection, die Athmung wird dann verlangsamt, zuerst auf 30 in der Minute, später auf

24, die Inspirationen sind deutlich tiefer; costaler Typus der Athmung mehr ausgesprochen.

1 h. 30 m. Katze noch in voller Betäubung, wird getötet. Der der Blase entnommene Harn giebt ausgesprochene Reaction mit Fehling'scher Lösung und schwache Reaction mit Eisenchlorid.

Versuch V. 5. II.: Katze nach 5 tägigem Fasten,¹⁾ wobei das Gewicht von 2680 g auf 1980 g zurückgegangen war.

Athmung vor Beginn der Injectionen 42 in der Minute.

12 h. 19 m. Injection von 2 g β -Säure in 4,5 ccm Wasser.

12 h. 24 m. " " 2 g " " 4,5 " "

12 h. 30 m. " " 2 g " " 5 " "

12 h. 35 m. " " 2 g " " 5 " "

Gleich nach der ersten Injection wird die Athmung tiefer, während der Blutdruck stark ansteigt. Die Pupillen sind stark dilatirt. Nach der 3. Injection wird die Athmung sehr oberflächlich und langsamer, während der Blutdruck nur während der Injection sinkt, um bald darnach wieder zur alten Höhe anzusteigen. Nach der 4. Injection wird die Athmung wieder tiefer und schneller. (Siehe Curve I.)

1 h. 20 m. Injection von 2 g Säure in 10 ccm Wasser. Nach dieser Injection wird die Respiration ganz oberflächlich und bleibt es bis zu dem um 1 h. 40 m. erfolgenden Tode, auch der Blutdruck wesentlich niedriger nach der Injection. Während des Experimentes liegt die Katze ruhig da, nur bewegt sie von Zeit zu Zeit den Schwanz, auch reagirt sie etwas auf starkes Kneifen.

In der Blase sehr wenig Harn; derselbe giebt mit Eisenchlorid eine schwache Reaction; keine Reaction mit Fehling.

Versuch VI. 6. II.: Katze — 2038 g.

Seit 10 Tagen nur mit Milch und Brot gefüttert.²⁾

1 h. Langsame Injection von 4,5 g Säure in 15 ccm destillirtem Wasser.

1 h. 10 m. Thier betäubt, reagirt aber noch auf Kneifen — Pupillen stark dilatirt. Kein wesentlicher Einfluss auf die Athmung zu constatiren.

1 h. 20 m. Schnelle Injectionen von 4,5 g Säure, die Athmung wird sofort oberflächlich, um ganz zu sistiren, der Blutdruck fällt sofort bedeutend und der Tod erfolgt nach einigen Secunden. Das Herz schlägt noch einige Zeit weiter, nachdem die Athmung schon aufgehört hatte.

In der Blase ca. 40 ccm Harn; derselbe enthält keine Acetessigsäure noch Aceton, gibt aber mit Fehling starke Reaction.

Versuch VII. 8. II.: Katze 3440 g.

12 h. 45 m. 2 g Säure injicirt.

12 h. 55 m. 3 g Säure injicirt.

1) Die Katze hatte gehungert, damit nachgewiesen werden konnte, ob Zustand der Unternährung, wie er beim Diabetiker besteht, die Wirkung der Säure erhöhe. Das war nicht der Fall.

2) Alle andern Katzen wurden mit Pferdefleisch gefüttert.

Pupillen dilatirt; Katze betäubt, reagirt auf Kneifen.

12 h. 57 m. 2 g Säure injicirt.

1 h. 20 m. Thier in tiefer Narkose, reagirt nicht mehr auf Kneifen.

Athmung tief und schnell, ca. 40 in der Minute.

1 h. 45 m. Injection von 2 g Säure. Thier bleibt in tiefer Narkose, Athmung tief und ruhig.

3 h. Thier getödtet, bevor es erwacht ist. Blase voll.

Derselbe giebt folgende Reactionen:

1. starke Reaction mit Fehling,
2. deutliche Reaction mit Eisenchlorid,
3. das Destillat giebt deutliche Jodoformreaction (Lieben'sche Probe für Aceton).

Versuch VIII. 13. II.: Katze 2700 g.

10 g β -Säure werden in 30 ccm destillirtem Wasser aufgelöst und langsam, über 2½ Stunden vertheilt, injicirt. Pupillen stark erweitert.¹⁾ Katze fällt in comatösen Zustand, bleibt jedoch empfindlich für starkes Kneifen. Gleich im Anfange des Versuchs tritt eine Aenderung der Athmung ein, charakterisirt durch langes Inspirium und kürzeres Expirium; Athemtypus stark costal. Der Blutdruck steigt im Anfang des Versuches an und hält sich bis zuletzt auf dieser Höhe; die Athmung wird gegen Ende langsamer und weniger tief. Nach 2½ Stunden wird das Thier getödtet. Blase voll Harn; derselbe giebt folgende Reactionen:

1. mit Fehling;
2. mit Eisenchlorid;
3. das Destillat die Lieben'sche Reaction.

Versuch IX. 14. II.: Katze 3570 g.

12 g β -Säure in 60 ccm destillirtem Wasser aufgelöst und langsam injicirt. Dauer des Versuches ca. 2 Stunden.

Katze vollständig comatös, reagirt auch auf Kneifen nicht. Pupillen ad maximum dilatirt. Athmung bis auf 18 verlangsamt — anfänglich 40 — sehr tiefe Inspirationen, gegen Ende des Versuches wird die Athmung oberflächlicher, bleibt aber langsam; der Blutdruck bleibt ziemlich auf gleicher Höhe. Der Tod erfolgte allmählich unter Nachlassen der Athmung.

In der Blase ziemlich viel Harn, derselbe giebt:

1. deutliche Reaction mit Fehling;
2. Gerhardt'sche Reaction;
3. Lieben'sche Reaction.

Versuch X. 15. II.: Katze 2700 g.

15 g β -Säure in 50 ccm Wasser aufgelöst und langsam injicirt. Dauer des Versuches über 2 Stunden.

Es wurde tiefes Coma erzielt. Pupillen anfangs stark dilatirt, später contrahirt. Athmung charakterisirt durch tiefe Inspirationen. Während des Versuches werden beide Vagi durchschnitten, um zu sehen, ob dieser Eingriff eine Aenderung der Respiration zur Folge haben würde; im

1) Stets ein frühes Symptom der Injectionen.

ganzen blieb aber der Athmungstypus derselbe, nur wurde eine Verlangsamung der Athmung nach der Durchschneidung beobachtet. Nachdem das Experiment $1\frac{1}{2}$ Stunden gedauert hatte, trat ein kurzer heftiger Dyspnoe-anfall ein und dann wurde die Athmung sehr oberflächlich, bis das Thier schliesslich an Athemlähmung zu Grunde ging. Der Blutdruck hielt sich bis gegen Ende hoch. Das Coma dauerte mit gleicher Tiefe während des Versuches an; es trat auf, nachdem 5 g der β -Säure injicirt waren; die oberflächliche Athmung trat auf, nachdem das Thier die ganze Menge von 15 g erhalten hatte.

Die Blase war gefüllt mit Harn; derselbe gab Fehling'sche und Gerhardt'sche Reaction und das Destillat gab die Lieben'sche Reaction.

Versuch XI. 20/II.: Katze — 3400 g.

Nachdem 8 ccm einer 15 g β -Säure in 80 ccm dest. Wassers enthaltenden Lösung langsam injicirt waren und die Athmung tiefer geworden war, trat plötzlich 4 Minuten nach Beendigung der Injection ein Stillstand der Athmung und der Tod ein.

Der in der Blase vorgefundene spärliche Harn gab nur leichte Reaction mit Fehling, sonst nichts.

Versuch XII. 20 II.: Katze — 3900 g.

60 ccm der Lösung vom Versuch XI. (15:80) werden langsam in der Zeit von 1 h 30 m bis 3 h injicirt. Es tritt Coma ein mit anfangs dilatirten, später contrahirten Pupillen.

Um 2 h 20 m wird die Harnblase durch Ausdrücken entleert und der Harn zur Untersuchung bei Seite gestellt, hierauf wird die Urethra mit Spencer Wells abgekllemmt, um das Entweichen von Harn zu verhindern; das Tier reagirt darauf garnicht.

Um 3 h wird die Katze vom Tisch genommen und in eine Ecke gelegt, wo sie ruhig liegen bleibt; 4 h 35 m wird sie getödtet.

Harn a. giebt schwache Gerhardt'sche aber nicht die Lieben'sche Reaction. Harn b., der nach dem Tode der Katze aus der Blase entnommen wird, giebt ausgesprochene Gerhardt'sche und positive Lieben'sche Reaction.

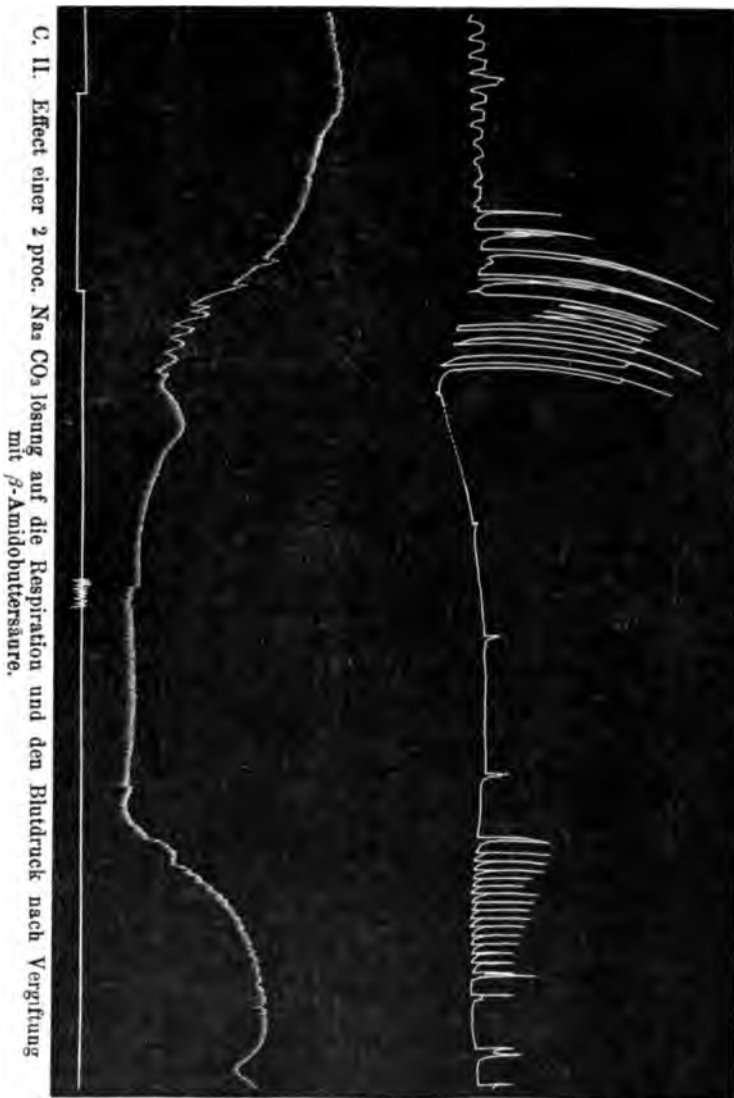
Die Versuche XIII.—XVIII. ergeben dieselben Resultate wie die früheren, brauchen daher nicht im Einzelnen angeführt zu werden. Von grösserem Interesse dagegen sind die Versuche XIX. und XX.

Versuch XIX. 22/III.: Katze — 2750 g.

12 g β -Säure in 80 ccm dest. Wasser aufgelöst; gleichzeitig werden 100 ccm einer 2 proc. Natriumcarbonatlösung fertig gestellt. Nachdem 56,5 ccm der Lösung injicirt und Coma sowie die grosse Athmung erzielt worden waren, wurden um 3 h 45 m 5 ccm injicirt, worauf ein heftiger kurzer Dyspnoe-anfall auftrat, die Athmung aber sonst noch tief blieb.

Um 3 h 50 m Injection von 4,5 ccm; diese hat ein Kleinerwerden der Athmung mit einzelnen sehr tiefen Inspirationen zur Folge, ganz kurz darauf wurden noch 8 ccm injicirt. Es traten nun zunächst eine Reihe sehr tiefer gewaltsamer Inspirationen auf, zwischen denen einzeln kürzere

beobachtet wurden, dann wurden die Athemzüge kleiner und die Pausen zwischen den einzelnen Inspirationen sehr lang, während der Blutdruck stetig und nahezu bis zum Nullpunkt fiel. Als das Thier nahezu todt war,



wurde schnell erst in den linken, dann in den rechten Oberschenkel 10 ccm der vorher fertig gestellten Natriumcarbonatlösung subcutan injicirt. Der Effect war ein nahezu plötzlicher, der Blutdruck stieg sogleich an und die Athmung wurde wieder tiefer und schneller. Nachdem noch-

mals 10 ccm der Natronlösung subcutan gegeben worden waren, erholte sich die Athmung wieder vollkommen und erreichte nahezu wieder dieselbe Tiefe, welche sie gehabt hatte; auch der Blutdruck kehrte zur Norm zurück, das Coma dagegen blieb bestehen. Nach einiger Zeit (ca. 15 Minuten) wurden 6 ccm β -Säurelösung injicirt, die Athmung wurde sofort sehr oberflächlich und unregelmässig und trotz nochmaliger subcutaner Injection von 10 ccm der Natronlösung starb das Tier.

Der Harn gab starke Fehling'sche Reaction; die Reaction mit Eisenchlorid fiel schwach aus, desgl. die mit alkalischer Jodjodkaliumlösung.

Versuch XX.: Katze — 3000 g.

Ausser der linken Jugularis wird auch die linke Femoralvene freigelegt und durch Kanten mit einer 2 proc. Natriumcarbonatlösung enthaltenden Burette verbunden. Die Injection der Amidosäure wird forcirt, bis Athemlähmung eintritt; hierauf werden 25 ccm der 2 proc. Natronlösung in die Femoralvene injicirt, worauf sofort der Blutdruck ansteigt und die Athmung wieder kräftiger wird (Curve II.). Nach einiger Zeit (5 Minuten) werden nochmals 20 ccm Natronlösung injicirt, die Athmung kehrt darauf zur Norm zurück. Nachdem das Tier nach dreistündiger Dauer des Experimentes aus dem Coma erwacht, wird es getödtet. Der in der Blase erhaltene Harn giebt mit Fehling und Eisenchlorid positive Reactionen. Die Lieben'sche Probe mit dem Destillat fällt negativ aus.

Fassen wir die Resultate der Versuche zusammen, so ergibt sich folgendes:

1. Coma oder ein comaähnlicher Zustand wurde in allen Fällen erzielt. Dasselbe vertiefte sich bei zunehmender Menge der angewandten Säure und war zuweilen absolut.

2. Gleich im Anfang der Injectionen trat Dilatation der Pupillen ein, welche längere Zeit anhielt, später aber in Contraction der Pupillen überging.

3. Die Athmung wurde deutlich beeinflusst. Bald nach dem Beginn der Injectionen wurden die Athemzüge tiefer und meist schneller; die Veränderung betraf die Inspirationen, welche tiefer und kräftiger wurden, besonders wenn grössere Mengen injicirt wurden. Zuweilen wurde die Athmung langsamer. In den Fällen, in denen das Thier mehrere Stunden lang im Coma gehalten wurde, wurde die Athmung gegen Ende oberflächlich, bis schliesslich Tod durch Stillstand der Athmung eintrat.

Der Typus der Athmung war ebenfalls verändert; derselbe wurde stärker costal, indem der Thorax bei der Inspiration kräftiger und ergiebiger ausgedehnt wurde, als es bei der Katze unter normalen Verhältnissen der Fall ist.

4. Bald nach der Injection wurde die Herzthätigkeit kräftiger

und beschleunigt; der Blutdruck zeigte während der Injection eine Abnahme, um dann anzusteigen. Er blieb während der Dauer des Versuches meist constant und höher als normal.

5. Harn wurde in 12 Fällen erhalten. Derselbe gab 9 mal die Fehling'sche, 10 mal die Gerhardt'sche und 6 mal die Lieben'sche Reaction.

Das Auftreten der Fehling'schen Reaction, die zuweilen sehr stark war, ist wohl auf die Operation zurückzuführen. Katzen reagiren bekanntlich auf operative Eingriffe sehr schnell mit einer Glykosurie.

Die Stärke der Gerhardt'schen Reaction war verschieden; sie nahm zu mit der Dauer des Versuches und der Menge der injicirten Säure.

Dasselbe gilt von der Lieben'schen Reaction; dieselbe fiel nur in den Versuchen von längerer Dauer positiv aus. In einem Falle, Versuch XII., gab der im Anfang des Experimentes gesammelte Harn die beiden letzten Reactionen nicht, wohl aber der am Ende des Versuches entnommene Urin.

Negativ fiel die Lieben'sche Reaction auch aus in den beiden letzten Versuchen, in denen das Alkali injicirt wurde.

Aus den mitgetheilten Experimenten wird man ansehen, dass die Versuche von Sternberg durch dieselben bestätigt werden, und dass die β -Amidobuttersäure einen Zustand hervorbringt, der mit dem diabetischen Coma grosse Aehnlichkeit hat. Darin unterscheiden sich meine Versuche von denen Sternberg's, dass es mir gelang, mehrere Male die Reaction für Aceton zu erhalten, und dass auch der Ausfall der Gerhardt'schen Reaction in meinen Versuchen anscheinend ausgesprochener war.

Weiter möchte ich aber nicht gehen, als nur die Aehnlichkeit der beiden Zustände, des diabetischen und des künstlich durch β -Amidobuttersäure hervorgerufenen Comas, festzustellen. Ob die chemischen Deductionen Sternberg's richtig sind, ob die β -Amidobuttersäure überhaupt im diabetischen Organismus gebildet wird, diese Fragen bleiben offen.

XIX.

Aus dem anatomischen Institut der Universität Zürich.

Kann das medicamentöse Eisen nur im Duodenum resorbiert werden?

Von

Dr. M. Cloetta,
Docent für Pharmakologie.
(Mit Tafel III.)

Durch die Arbeiten von Hochhaus und Quincke¹⁾ wurde mit Bestimmtheit nachgewiesen, dass das Eisen im Duodenum resorbiert wird. Bei der verdienten Popularität, die die Arbeit gefunden, hat sich denn bald in den beteiligten Kreisen die Ansicht breit gemacht, dass das Eisen überhaupt nur im Duodenum resorbiert werden könne. Hochhaus und Quincke selber haben zwar nirgends ausdrücklich dies hervorgehoben, aber ich habe mich im Laufe der letzten Jahre mehrfach überzeugen können, dass in Wort und Schrift allgemein der Anschauung Raum gegeben wird, dass die Resorption des Eisens eine Aufgabe des Duodenum sei. Diese Ansicht stützt sich auf den negativen Befund bei der mikroskopischen Untersuchung des Dünndarmes solcher Thiere, die mit Eisen gefüttert worden waren. Wie es im Allgemeinen nicht als zweckmässig anzusehen ist, aus negativen Befunden positive Schlüsse zu ziehen, so auch im vorliegenden Fall; um so mehr als von denen, welche der Meinung Ausdruck gaben, dass das Duodenum allein im Stande sei, das Eisen zu resorbieren, meines Wissens auch nie der Versuch gemacht wurde, für dieses Verhalten einen speciellen Grund anzugeben oder wenigstens den Versuch zu machen, diese Verhältnisse aufzuklären. Ich habe schon früher²⁾ darauf hingewiesen, dass es wohl nicht angehe, dem Duodenum eine besondere

1) Hochhaus und Quincke, Archiv f. experiment. Pathol. u. Pharmakol. Bd. XXXVII. 1896. S. 159.

2) Cloetta, Archiv f. experiment. Pathol. u. Pharmakol. Bd. XXXVIII. S. 170.

elective Aufnahmefähigkeit für das Eisen zuzuschreiben, und dass für eine solche Auffassung auch keinerlei anatomische oder physiologische Erklärungen herangezogen werden können. Im Nachstehenden habe ich deshalb versucht, diese Frage einer Prüfung zu unterziehen, namentlich in Hinsicht darauf, ob thatsächlich und unter allen Umständen nur das Duodenum an der Fe-Resorption theilhaftig sei oder auch der Dünndarm, und was die Gründe des jeweiligen Verhaltens seien.

Dass die Resorption des medicamentös gereichten Eisens nur im Duodenum sich nachweisen lässt, daran ist nach den sorgfältigen Untersuchungen von Hochhaus und Quincke nicht zu zweifeln; ich habe mir selbstverständlich eine Nachprüfung erspart. Die Gründe, warum das Eisen vorzugsweise im Duodenum Chancen zur Resorption hat, sind mannigfaltig. Erstens tritt dort der Speisebrei mit seinem ganzen Fe-Reichthum ein; zweitens hat das Duodenum weit aus die grösste resorbirende Oberfläche; drittens treten gerade hier die Secrete der Leber und des Pankreas in den Darm und regen die Epithelien zu stärkerer Thätigkeit an; viertens findet im Duodenum eine pendelnde Peristaltik statt, die es dem Speisebrei ermöglicht, in möglichst intime Berührung mit der Schleimhaut zu kommen. Warum hört die Resorption aber weiter unten auf? Ich habe (l. c.) die Ansicht geäussert, dass die Fe-Verbindungen als Albuminate, resp. Acidalbuminate aus dem Magen treten; in dieser Form und zwar gelöst erfolgt wohl auch die Resorption; denn gegen die Aufnahme des Eisens in fester Form sprechen doch zu viele Gründe. Diese Acidalbuminate sind aber sehr labile Dinger; schon ein geringer Alkalizusatz genügt, um eine Fällung zu bewirken; alle die Secrete aber, die sich ins Duodenum ergiessen, sind stark alkalisch. Die Entscheidung der Frage, ob wirklich dem Duodenum allein die Resorptionsfähigkeit zukomme, liess sich am ehesten erwarten, wenn es gelänge, eine Fe-Verbindung in den Darm zu bringen, die den genannten Einflüssen im Duodenum einen gewissen Widerstand entgegensetzt. Als hierfür geeignet erschien mir ein Eisennuclein, welches das Fe in fester organischer Bindung enthält. Ein solches Präparat wurde von der Basler chemischen Fabrik dargestellt durch Hefecultur auf eisenhaltigem Nährboden mit nachheriger Magenverdauung des gewonnenen Productes. Es war gemäss dieser Darstellung zu erwarten, dass das Präparat der Magenverdauung Widerstand leiste und sich allmählich im Darm verändere; damit wäre dann die Möglichkeit gegeben, dass auch ausserhalb des Duodenums den Epithelien frisch gelöste Fe-Albuminate zur Ver-

fügung für die Resorption stehen, und es läge somit für diese Zellen, falls sie überhaupt die Fähigkeit der Fe-Resorption besitzen, kein Grund vor, dieselbe nicht zu bethätigen. Als Versuchsthiere wählte ich analog den Versuchen von Hochhaus und Quincke weisse Mäuse. Die Thiere wurden 1—2 Wochen jeweils mit eisenarmem Futter ernährt, nach welcher Zeit der Darm als eisenfrei zu betrachten ist. Dann erhielten die Thiere während mehrerer Tage Fe-Nuclein in die Nahrung gemischt, und zwar so, dass durchschnittlich 1—1,2 mg Fe pro Thier und Tag gerechnet wurden. Die Thiere wurden mit Aether getödtet, der Darm sofort in absolutem Alkohol gehärtet und im Uebrigen genau nach den Angaben von Quincke¹⁾ verfahren. Es hat sich mir als zweckmässig erwiesen, die Präparate nach der Färbung mit $(\text{NH}_4)_2\text{S}$ ca. 12—16 Stunden in Glycerin liegen zu lassen und dann erst zu untersuchen, weil dann die Körnchen viel deutlicher werden. Wenn man eine Doppelfärbung anwenden will, so eignet sich dazu eine wässrige Saffraninlösung, die durch Alkalien nicht verändert wird; die schwarzgrünen Körnchen heben sich dann von dem gelb-rothen Protoplasma ganz gut ab. Bei Anwendung der Berlinerblaureaction ist es zweckmässig, die Schnitte erst für 24 Stunden in verdünnten Alkohol zu bringen, der H_2O_2 enthält. Der in absolutem Alkohol gehärtete Darm wurde sodann in Stücke von 1 cm Länge geschnitten, dieselben in Paraffin eingebettet und so serienweise der ganze Darm geschnitten. Bei allen Präparaten ergab sich nun, dass die Fe-Reaction weit über das Duodenum hinausreichte. In derselben Intensität zeigt sich die Reaction vom Pylorus ab in einer Ausdehnung, die der doppelten bis dreifachen Länge des Duodenums entspricht; dann beginnt sie abzunehmen, ist aber durchschnittlich 6 cm unterhalb des Pylorus noch als kräftig zu bezeichnen. Bei weiterer Verfolgung der Fe-Niederschläge habe ich nun nur diejenigen Stellen berücksichtigt, wo sie ganz deutlich waren, d. h. wo an einer Zottenspitze noch Gruppen von Körnchen in den Epithelien nachzuweisen waren. In diesem Sinne habe ich die Resorption noch angetroffen bis zu 11 cm unterhalb des Pylorus; dies war die äusserste Grenze, weiter abwärts findet man auch noch ab und zu ein Körnchen in einer Zelle, aber ich hätte nicht gewagt, bei diesen schwer zu deutenden Bildern darauf Werth zu legen. Es hat dies ja weiter auch keine Bedeutung. Bei einigen Thieren hörte die Reaction schon mit 7 cm auf, bei anderen mit 9 cm. Es sind in diesen unteren Theilen durchaus nicht

1) Quincke, Archiv f. experiment. Pathol. u. Pharmacol. Bd. XXXVII. S. 183.

alle Zotten an der Resorption betheiligt, oft in einem ganzen Schnitt keine einzige und erst etwas weiter abwärts zeigen sich wieder in einer oder mehreren Zotten einige Körnchen.

Dieses ganze Verhalten scheint doch darauf hinzuweisen, dass es sich bei der Fe-Resorption nicht um eine spezifische Thätigkeit des Duodenums handle, sondern dass auch dem Anfangstheil des Dünndarms dieselbe Fähigkeit zukomme. Wenn man berücksichtigt, dass die ganze Darmlänge 37—42 cm (gehärtet) beträgt, und das Duodenum 9—15 mm hält, so sind Distanzen bis zu 11 cm doch als ganz beträchtlich zu bezeichnen. Namentlich mit Rücksicht auf die ungleiche Vertheilung der Resorption in den unteren Abschnitten wächst der Eindruck, dass die Zellen das Eisen dort resorbiren, wo sie es als zur Resorption geeignet vorfinden. Die günstigsten Bedingungen sind offenbar im Duodenum gegeben, wie schon oben erwähnt, und es drängt sich die Frage auf, welche Momente sind es, die die Resorption nach unten zu erschweren und schliesslich aufheben. Neben der alkalischen Reaction scheint es namentlich die Substanz der Galle zu sein, die Veränderungen hervorruft und eine Ausfällung des Eisens begünstigt. Es scheint dies aus folgendem Versuch hervorzugehen: Durch Zusatz von Eisenchlorid zu Eiweiss wird ein Albuminat gebildet, und dasselbe durch Schweinemagensaft verdaut, bis alles gelöst ist. Die Lösung enthält in 10 ccm 6,5 mg Fe. Es wurden nun 10 ccm mit 5 ccm Galle versetzt, der feine Niederschlag bei erhaltener Acidität abfiltrirt und im Filtrat das Eisen bestimmt. Es ergaben sich 4,7 mg Fe, somit ein Deficit von 1,8 mg Fe. Es ist nun wohl anzunehmen, dass im Organismus unter Mitwirkung von Darmsaft und Pankreassecret diese Vorgänge noch intensiver verlaufen.

Es erschien nun noch von Interesse, die Verhältnisse bei Eisenbedürfniss des Organismus zu untersuchen. Wenn hauptsächlich die Zellthätigkeit maassgebend wäre, so liesse sich unter diesen Umständen vielleicht aus Zweckmässigkeit eine intensivere Resorption nachweisen, sowohl mit Rücksicht auf die einzelne Zelle als namentlich auf die Ausdehnung des Resorptionsvorganges. Es wurden zu diesem Zweck Mäuse anämisch gemacht dadurch, dass sie nach Beendigung der Lactation nur eisenarmes Futter erhielten. Später bekamen dann die Thiere dieselbe eisenhaltige Nucleinverbindung und ihr Darm wurde darauf in obiger Weise untersucht: Es ergaben sich ziemlich genau dieselben Verhältnisse wie bei den anderen Thieren, die nicht eisenarm gewesen waren. Namentlich erwies sich die Fe-Reaction in den einzelnen Zellen nicht stärker und auch nicht weiter in den Dünndarm hineinreichend. Auch dieser Umstand könnte nur

eher in dem Sinne gedeutet werden, dass bei der Frage nach der Localisation der Fe-Resorption nicht eine bestimmte Zellgruppe in Betracht kommen darf, sondern dass vielmehr der Zustand des den Zellen gebotenen Materials maassgebend sei. Nach allem muss man sich zunächst die Sache wohl so zurechtlegen, dass aus dem Magen das Eisen in einer für die Resorption sehr günstigen Form austritt, dass diese Form durch chemische Einflüsse nach und nach verändert wird und dadurch im Dünndarm den Zellen das Eisen nicht mehr „mundgerecht“ liegt. In welcher chemischen Formulierung das gereichte Eisen thatsächlich resorbirt wird, muss erst noch durch weitere Untersuchungen eruiert werden. Als Momente, die diese Veränderungen hervorrufen, sind namentlich Galle, Darmsaft und Pankreassecret zu betrachten. Da diese Factoren bei den einzelnen Thieren natürlich Schwankungen aufweisen, ist es wohl zu verstehen, dass, selbst abgesehen von der Zusammensetzung des aus dem Magen austretenden Speisebreis, die Grenzen der Resorption verschieden gelegen sind.

Zur Ausführung vorstehender Untersuchungen hat mir Herr Prof. Ruge die Hilfsmittel seines Institutes in liebenswürdigster Weise zur Verfügung gestellt.

Erklärung der Abbildungen auf Taf. III.

In sämtlichen dargestellten Schnitten wurde nur Schwefelammon angewendet, e = Epithel, s = Zottenstroma, f = Eisenniederschläge.

Fig. 1. Anfangstheil des Dünndarms, 6,8 cm unterhalb Pylorus; die Fe-Niederschläge befinden sich im oberen Drittel der Zotte. Leitz Obj. 7. Oc. 1.

Fig. 2. Dasselbe unter Doppelfärbung mit Safranin; die Fe-Niederschläge liegen ausschliesslich im peripheren Theil des Epithels.

Fig. 3. Anfangstheil des Dünndarms, 4,5 cm unterhalb Pylorus. Fe-Körnchen nur auf einer Seite der Zottenspitze.

Fig. 4. Anfangstheil des Dünndarms 5,2 cm unterhalb Pylorus; stärkere Vergrösserung. Zeiss Obj. 4 mm. Comp. Oc. 6.

Fig. 5. Dünndarm, 9 cm unterhalb Pylorus; die Fe-Niederschläge sind viel spärlicher, nur an der Zottenspitze. Zeiss Obj. 4 mm Comp. Oc. 12.

Fig. 6. Dünndarm, 9,4 cm unterhalb Pylorus; Doppelfärbung mit Safranin; Körnchen nur an der Zottenspitze. Zeiss Obj. 4 mm Comp. Oc. 8.

Fig. 7. Flächenschnitt einer Zottenspitze des Dünndarms 10,8 cm unterhalb Pylorus, hier relativ noch ziemlich viel Körnchen. Leitz Obj. 7. Oc. 3.

XX.

Arbeiten aus dem Laboratorium für experimentelle Pharmakologie
zu Strassburg.

154. Zur Physiologie des Herzens unter Berücksichtigung der Digitaliswirkung.

Von

Prof. Jacoby in Göttingen.
(Mit 5 Abbildungen.)

In einem kurzen Referat¹⁾ berichtete ich vor 3 Jahren über Untersuchungen am isolirten Froschherzen, welche im naturwissenschaftlich medicinischen Verein zu Strassburg zu demonstrieren, ich mir erlaubt hatte.

Infolge äusserer Umstände war es mir damals nicht möglich, diese Untersuchungen fortzusetzen und das Ergebniss derselben, wie ich beabsichtigt hatte, zugleich mit der Beschreibung der verwendeten Methode in ausführlicher Form mitzutheilen. Ich glaube dies jetzt, wenn auch verspätet, noch nachholen zu sollen, da Herr Dr Wybauw in Brüssel, welcher im Winter 1896/97 mir bei Ausführung meiner Versuche behülflich war, inzwischen die Digitaliswirkung am Froschherzen eingehender untersucht hat und dabei die gleiche Methode zur Verwendung brachte, so dass ein richtiges Verständniss seiner Arbeit ohne genauere Kenntniss der angewandten Untersuchungsmethode eventuell sehr erschwert sein würde.

In seiner bekannten Arbeit²⁾ über die Wirkung der Digitaliskörper auf das Herz, theilt Schmiedeberg die für die Deutung dieser Wirkungsart so wichtige Beobachtung mit, dass es gelingt, ein durch Digitalis zu systolischem Stillstand gebrachtes Herz von neuem zu rhythmischer Bewegung zu veranlassen, wenn man demselben mittels einer in die Vene eingeführten Canüle unter Druck

1) Wiener klinische Wochenschrift 1897. Nr. 14.

2) Festgabe f. C. Ludwig. 1874. S. 222.

physiologische Kochsalzlösung oder Serum zuführt, und so durch die mechanische Dehnung des Muskels dessen, auf Veränderung seiner Elasticität beruhenden Contractionszustand überwindet.

Seit jener Zeit sind die Wirkungen der Digitaliskörper am isolirten Froschherzen wiederholt Gegenstand der Untersuchung gewesen; indessen weder von Williams, der zuerst das isolirte und durch einen künstlichen Kreislauf ernährte Herz, in der von ihm angegebenen Weise, als Untersuchungsobject benutzte, noch auch von den späteren Untersuchern, welche sich mit den Herzgiften beschäftigten und die Williams'sche Methode benutzten, ist meines Wissens der Versuch gemacht worden, jene so wichtige Beobachtung Schmiedebergs am isolirten Herzen zu wiederholen; offenbar weil man nicht daran zweifelte, dass die Erscheinungen am isolirten Herzen genau ebenso wie an dem in situ befindlichen verlaufen würden.

So überraschte es denn auch mich sehr, als ich beim Versuch, diese Erscheinung für eine Demonstration vorzubereiten, einen Wirkungsverlauf zu sehen bekam, der von dem erwarteten vollständig abwich.

Das am Williams'schen Apparat mit Albaneseses Gummilösung ernährte, und unter der von Dreser ermittelten, sog. optimalen Belastung von 200 mm Wasserdruck arbeitende, normale Herz¹⁾, hatte ich, wie das ebenfalls von anderer Seite wiederholt geschehen war, zur Hervorrufung der Giftwirkung in eine 0,4 proc. Lösung des Helleboreins in Albanesescher Nährflüssigkeit eingetaucht. Zunächst fiel schon auf, dass diese Lösung, welche zu 0,5 com einem Frosch in den Lymphsack injicirt, bereits nach 4—5 Minuten die bekannte Herzperistaltik mit schnell folgendem systolischen Stillstand herbeiführte, hier erst nach 12 Minuten eine Wirkung zu äussern anfang. Diese Wirkung bestand aber nicht etwa in einer gesteigerten Neigung zur Systole, vielmehr wurden die Diastolen immer stärker ausgeprägt, und zu meinem Erstaunen stand das Herz nach kurzer Zeit, wie ein Muscarinherz, in ausgesprochenster Diastole stille, um, nun sich selbst überlassen, im Verlauf von etwa einer Stunde ganz allmählich und ohne jede rhythmische Bewegung in die typische Digitalissystole überzugehen.

Da zwei weitere Versuche genau wie der erste verliefen und die gleiche Helleboreinlösung am lebenden Frosch (*Rana tempor*)

1) cf. Archiv f. experiment. Pathol. u. Pharmacol. Bd. XIII. S. 1 u. Bd. XXIV S. 221, Bd. XXXII. S. 297.

ihre normale Wirkung entfaltet hatte, so konnte eine Zufälligkeit nicht vorliegen. Da sich ferner das Bild nicht änderte, als statt der Albaneseschen Gummilösung die übliche Rinderblutmischung von 1 Theil Blut auf 2 Theile physiologische Kochsalzlösung benutzt wurde, so musste die Ursache der Erscheinung in der Versuchsanordnung vermuthet werden.

Es wurde deshalb zunächst untersucht, ob die Art der Application des Giftes etwa die Ursache für das Zustandekommen der Erscheinung sei. Als ich das Helleborein der das Herz durchströmenden Lösung zusetzte, und deshalb statt wie zuvor vom Pericard aus, vom Endocard in die Wand des Herzens eindrang, änderte sich allerdings das Wirkungsbild. Jetzt kam es, mit Ausnahme eines Falles, bei welchem besondere Verhältnisse vorlagen, zum systolischen Stillstand, dieser aber ging bei Steigerung des Druckes, ohne dass Contractionen auftraten, in einen diastolischen Stillstand über, der bei Herabsetzen des Druckes auf die optimale Belastung wieder der ersten Stellung Platz machte. Die in dieser Weise vergifteten Herzen verhielten sich genau, wie die von Schmiedeberg beobachteten, im letzten Stadium der Wirkung, wo ebenfalls eine Drucksteigerung zur Diastole, eine folgende Herabsetzung des Druckes zur Systole führt, aber ohne dass im einen oder anderen Falle Pulsationen zu Stande kommen.

Nur bei einem Versuch gelang es durch Steigerung des Druckes für kurze Zeit rhythmische Bewegungen auszulösen. In diesem Falle hatte der ursprüngliche Druck aber nicht 200 mm, sondern nur 160 mm Wasser betragen.

Diese Beobachtungen wiesen darauf hin, dass der abnorme Verlauf der Helleboreinwirkung von zwei verschiedenen Momenten abhing, nämlich einerseits von der Art der Application des Giftes, anderseits von dem bei der benützten Versuchsanordnung zur Wirkung gelangenden hohen Druck der dem Herzen zuströmenden Nährlösung.

Es konnte offenbar am Williams'schen Apparat dasjenige Stadium der Wirkung, in welchem das im Thiere zu systolischem Stillstand gelangte Herz auf eine geringe Drucksteigerung hin wieder zum Pulsiren gebracht werden kann, infolge der abnormen sog. optimalen Belastung nicht in Erscheinung treten, vielmehr hier nur noch das letzte Stadium der Digitaliswirkung, in welchem sich das Herz auf weitere Drucksteigerung dehnt, auf Entlastung aber einfach in contrahirten Zustand zurückkehrt, zum Ausdruck gelangen.

Um die Richtigkeit dieser Vermuthung zu prüfen, führte ich einige Versuche der Art aus, dass dem Herzen die Nährflüssigkeit unter geringerem Druck zugeführt wurde.

Setzte ich jetzt das Gift der das Herz durchströmenden Lösung zu, so war der Verlauf der Giftwirkung durchaus dem am lebenden Thiere von Schmiedeberg beschriebenen entsprechend, und es gelang ohne Schwierigkeit, durch eine geringe Drucksteigerung das in Systole zum Stillstand gelangte Herz wieder zum Schlagen zu bringen.

Bei der äusseren Application des Giftes aber kam es auch jetzt wieder zunächst zum diastolischen Stillstand, der, wie beschrieben, allmählich in Systole überging.

Diese letztere Erscheinung hatte also ihren Grund lediglich in der Applicationsart, und war unabhängig von den Druckverhältnissen. Bei ihr war offenbar die Strömungsrichtung der die Herzwand durchspülenden Nährflüssigkeit von Bedeutung, welche im Thiere wie in unseren letzteren Versuchen vom Endocard zum Pericard geht. Dieser Strom der Nährlösung durch die Herzwand von innen nach aussen musste dem Vordringen des Giftes vom Pericard aus bei der äusserlichen Application ungünstig sein und so theils eine langsamere Verbreitung desselben über die verschiedenen Theile des Herzens bedingen, theils aber auch die Reihenfolge, in welcher bei dieser Art der Verbreitung des Giftes die einzelnen, für die Function des Herzens in Frage kommenden nervösen und musculösen Apparate desselben ergriffen werden, anders als bei dem Eintritt vom Endocard aus gestalten.

Die eingehende Untersuchung dieser Frage bildet den Gegenstand der sich anschliessenden Arbeit des Herrn Dr. Wybauw.

Da sich aber gleichzeitig ergeben hatte, dass bei der bisher üblichen Anordnung am Williams'schen Apparat das Herz offenbar unter Bedingungen arbeitete, welche von den im Thiere vorhandenen nicht unerheblich abweichen, und infolgedessen für manche Untersuchungen störend werden können, so erschien es vor allem angezeigt, die Versuchsanordnung der Art zu modificiren, dass sie erlaubte, das Herz unter den normalen möglichst gleichartigen Bedingungen, zumal hinsichtlich der auf dasselbe zur Wirkung gelangenden Druck- und Stromverhältnisse, zu untersuchen, und dabei, soweit thunlich, die für die Beurtheilung seiner Leistungen wichtigen Factoren graphisch zur Darstellung brachte. Dieser Aufgabe wandte ich mich deshalb zunächst zu.

Versuchsanordnung.

Sollte das isolirte Froschherz unter den natürlichen gleichartigen Verhältnissen arbeiten, so war es vor Allem nöthig, sich über die Circulationsbedingungen, wie sie im Thiere selbst vorhanden sind, Rechenschaft zu geben. Bei einer solchen Betrachtung fällt sofort, wie wir sahen, der Unterschied auf zwischen den normalen Druckverhältnissen des dem Herzen zuströmenden Blutes und den, wie sie sich im Williams'schen Apparat bei der optimalen Belastung Dresers gestalten.

Unmöglich konnte die letztere Anordnung den natürlichen Verhältnissen entsprechen, bei welchen das durch die Venen und den Vorhof in den Ventrikel eintretende Blut sich, wenn überhaupt, so doch jedenfalls nur unter sehr geringem Drucke, bewegt. Handelt es sich doch hier gewissermaassen nur um ein Hinübergleiten der Flüssigkeit aus dem sich contrahirenden Vorhof in den gleichzeitig erschlaffenden Ventrikel, ohne dass dabei die Summe der beiden Hohlräume erheblich verändert wird, also ohne dass eine nennenswerthe Druckdifferenz zu Stande kommen kann.

Um über die Druckverhältnisse des dem Herzen im Frosche zuströmenden Blutes aber auch durch directe Messung sichere Anhaltspunkte zu gewinnen, stellte ich unter der gütigen Mithilfe Dr. Wybauws die folgenden Versuche an:

Einem starken Frosch wurde unter Vermeidung jeder Blutung nach Spaltung des Sternums in der Mittellinie, in die von oben in den Sinus einmündende Vene, nach deren centraler Compression und peripherer Abbindung ohne Verletzung des Herzbeutels eine feine Glascanüle eingebunden und diese mit einem feinen kleinen Manometerrohr, das ebenso wie die Canüle mit physiologischer Kochsalzlösung gefüllt war, verbunden.

Beim Oeffnen der centralen Klemme sank der Druck in dem kleinen Manometer sofort auf Null, zeigte aber gegen Ende der Vorhofsystole jedesmal eine kleine Drucksteigerung von etwa 0,5—0,6 mm Wasser. Liess man in das Manometer einen Tropfen physiologischer Kochsalzlösung nachfliessen, so stellte sich das Manometer sofort auf den ursprünglichen Stand ein, ebenso nach Entnahme von etwas Flüssigkeit aus dem Manometer.

Wurden die Aorten abgeklemmt, so stieg der Druck auf 5—10 mm, um beim Entfernen der Klemmen sofort auf den Nullpunkt zu sinken.

Ein zweiter, in gleicher Weise ausgeführter Versuch führte zu genau demselben Resultat.

Wie dies auch nicht wohl anders zu erwarten war, befindet sich also das Blut im Vorhofe in der Diastole wie in der Systole desselben nahezu unter 0-Druck, um nur ganz vorübergehend gegen Ende der Contraction desselben unter einen ganz geringen Druck

gesetzt zu werden. Es erklärt sich dies dadurch, dass eben während der Ventrikelsystole und Vorhofdiastole unter normalen Bedingungen gerade so viel Blut aus den Venen in den Vorhof einströmt, als der Volumensveränderung des Vorhofes bei Erschlaffung seiner Wand entspricht, so dass, ehe es zu einer hervortretenden Drucksteigerung und Dehnung der Wand kommt, bereits die Diastole des Ventrikels und damit die Oeffnung der Atrioventricularklappen erfolgt, welche bei gleichzeitig eintretender Vorhofsystole ein Hinübergleiten des Blutes aus dem sich verengernden Vorhof in den sich gleichzeitig erweiternden Ventrikel erlaubt. Erst im letzten Moment der Vorhofcontraction kommt es zu der kleinen deutlich hervortretenden Drucksteigerung, da jetzt der Vorhof die geringe Differenz des Volumens zwischen seinem Inhalt und der durch einfache Erschlaffung gegebenen Ventrikelhöhle in den Ventrikel unter Druck activ hinüber-treiben muss. Diese Art der Flüssigkeitsbewegung, an sich wohl-bekannt, ist aber, wie wir später sehen werden, für die Leistungs-fähigkeit des Herzens von grosser Bedeutung.

Ein Zweifel darüber wird somit nicht bestehen können, dass die Druckverhältnisse, welche von dem in den Ventrikel einströmen-den Blute auf diesen im lebenden Thiere ausgeübt werden, andere sind als jene, welchen das isolirte Herz am Williams'schen Apparat bei der bisher üblichen Form der Anwendung ausgesetzt ist. Auf letzteres wirkt der Druck der Dreser'schen optimalen Belastung von 200 mm Wasser, und zwar um so ununterbrochener in der Diastole, je weiter die zuführende Herzkantile ist und je besser das zuführende Ventil functionirt, d. h. je schneller es sich öffnet, und je mehr Flüssigkeit es durchlässt. Dreser selbst giebt dies in seiner Arbeit zu.¹⁾ Er sagt zwar, dass sich das Herz bei der ge-troffenen Anordnung gegenüber der von ihm durch das Aorten-ventil ausgeworfenen und gehobenen Flüssigkeitssäule, wie ein über-lasteter Muskel verhalte, welcher in der Erschlaffung entlastet sei; in der Anmerkung weist er aber gleich selbst darauf hin, dass diese Entlastung keine absolute sei, sondern nur eine Verminderung der Belastung auf den optimalen Druck von 200 mm. Dieser sog. optimalen Belastung ist aber, wie wir eben sahen, das normale Herz nicht ausgesetzt. Wir werden später sehen, dass diese Belastung auch nur optimal mit Rücksicht auf das Pulsvolumen, nicht mit Rücksicht auf die Arbeitsleistung ist, welche eben infolge der ab-normen, für das Herz nachtheiligen Dehnung erheblich geringer aus-

1) Archiv f. experiment. Pathol. u. Pharmakol. Bd. XXIV. S. 226.

fällt als normal. Es ist dies auch kaum anders möglich, wenn man berücksichtigt, dass für die Erhaltung der Leistungsfähigkeit des Herzmuskels doch zweifellos, ebenso wie für die des quergestreiften Skelettmuskels, eine gewisse zeitweilige Ruhepause zur Restitution unbedingt nöthig ist. Diese Ruhepause ist für den unter normalen Bedingungen arbeitenden Herzmuskel in der Diastole gegeben, da er, wie wir sahen, vom Moment des Schlusses der Aortenklappen bis gegen Ende der Vorhofsystole thatsächlich ganz entlastet, ohne einen Dehnungsreiz zu empfangen, unter blosser Erschlaffen den Vorhofsinhalt in sich aufnimmt. Wird ihm diese für seine Restitution nöthige Ruhepause beeinträchtigt, wie dies offenbar durch die optimale Belastung und die durch sie bewirkte Dehnung des Muskels schon in früheren Phasen der Diastole der Fall ist, so wird, wenn dem Muskel bei normalem Volumen auch die normale Hubhöhe, d. h. also die normale Arbeit zugemuthet wird, Ermüdung eintreten müssen. Dass dies auch thatsächlich unter Anwendung der Dreser'schen optimalen Belastung bei dem am Williams'schen Apparate arbeitenden Herzen der Fall ist, davon werden wir uns später zu überzeugen Gelegenheit finden. Dass aber die Ergebnisse von Untersuchungen, welche an einem solchen unter abnormen Ermüdungsbedingungen arbeitenden Herzen gewonnen sind, sofern es sich nicht um acute Veränderungen handelt, nicht ohne Weiteres auf das normale Herz übertragen werden können, und leicht zu irrthümlichen Vorstellungen verleiten, dürfte klar sein.

Dementsprechend musste bei einer Umgestaltung der Methode vor Allem dafür gesorgt werden, dass auch bei dem isolirten Herzen die Nährlösung wie im Thiere, ohne einen nennenswerthen Druck auf den Ventrikel auszuüben, in denselben eintrat.

Sollte dies erreicht werden, so erschien es angezeigt, auf die Verwendung künstlicher Ventile zu verzichten, da dieselben bei den verlangten Druckdifferenzen nicht wohl empfindlich genug herzustellen waren; jedenfalls nicht so vollkommen, wie es bei den natürlichen Herzklappen der Fall ist. Da auch die Art des Uebertrittes des Blutes aus dem Vorhof in den Ventrikel nicht leicht künstlich nachzuahmen ist, so erschien es am zweckmässigsten, auch diesen wichtigen Theil des Herzens unverändert zu benützen, womit zugleich die Gefahr einer Verletzung wichtiger nervöser Apparate des Herzens bei der Präparation leichter zu vermeiden war.

Es handelte sich also darum, das Herz unter Erhaltung der Vorhöfe und natürlichen Klappen zu isoliren, ihm unter den normalen, möglichst gleichartigen Druckverhältnissen, Nährlösung zuzuführen

und durch eine entsprechende Anordnung die für die Beurtheilung seiner Leistung nöthigen Factoren laufend graphisch fixiren zu lassen. Wie aus dem Folgenden ersichtlich sein dürfte, gelang dies auch im Wesentlichen.

Die Isolirung des Herzens in dem gedachten Sinne bietet bei einiger Uebung keine wesentlichen Schwierigkeiten.

Präparation des Herzens.

Man legt nach Oeffnung der Brusthöhle das Herz frei, unterbindet zunächst die untere Hohlvene durch einen unter das geöffnete Pericard gelegten Faden, entfernt dann durch einen Schnitt unterhalb der Ligatur die Leber und sonstigen Baueingeweide, fasst sodann die beiden Lungen mit einer Schieberpincette, spannt sie an, bindet ebenfalls nahe dem Herzen ab und entfernt sie. Darauf werden die rechts und links zum Herzen ziehenden grossen Venen freigelegt und mit je einer Ligatur, die zunächst noch offen bleiben, versehen, ebenso die beiden Aorten. Nun bindet man in die linke Vene eine feine Glaskantile so ein, dass sie frei im Vorhofe endet, füllt dieselbe mit Albanese'scher Gummilösung und lässt unter geringem Druck die Flüssigkeit aus einem kleinen Reservoir in das Herz einströmen, um das Blut auszuspülen. Das Herz beginnt dabei sogleich zu pulsiren und treibt seinen Inhalt durch die Aorta und die geöffneten Bauchgefässe aus. Ist das Herz völlig blutfrei, so wird die Kantile von dem Reservoir gelöst und die Ligatur der rechteitigen Venen nun geschlossen, sodann in die linke Aorta ebenfalls eine feine Glaskantile bis in den Bulbus eingeführt und durch eine Ligatur fixirt, die rechte Aorta aber unterbunden.

Um eine Störung des Stromes im Bulbus durch die dort vorhandene Spiralklappe¹⁾, welche sich leicht vor die Kantilenöffnung legt und den Durchtritt der Flüssigkeit behindert, zu verhüten, führt man eine feine Schweineborste durch die Kantile in den Bulbus und dreht sie einige Male hin und her, wodurch bei einigem Geschick eine Zerstörung der Spiralklappe ohne sonstige Schädigung erreicht wird. Zum Schluss präparirt man das Herz, während man es an den beiden Kantilen emporzieht, vorsichtig von der Unterlage ab. Das auf diese Weise isolirte Herz wird nun mit den die Nährflüssigkeit von einem Reservoir aus zuführenden und das durch die Aorten ausgeworfene Blut abführenden Rohrleitungen in der in Fig. 1 wiedergegebenen Weise verbunden, indem es mit seinen Kantilen, die vorher mit Gummilösung gefüllt waren, unter Vermeidung von Eintritt von Luftblasen an die auf einem Kork fixirten und mit kurzen Gummischläuchen versehenen Röhrchen angesetzt wird. Um Zerrungen zu vermeiden, wird das Herz bis zu seiner Atrioventriculargrenze in Nährlösung eingetaucht, welche sich in einem kleinen, gleichzeitig für die Volumenmessung des Ventrikels dienenden, später zu beschreibenden Gefäss befindet.

Lässt man dem Vorhofe eines in dieser Weise präparirten Herzens Nährflüssigkeit zufließen, so füllt sich schon bei nur ge-

1) Archiv f. Anatom. und Physiol. Phys. Thl. 1884. S. 248.

ringer Erhebung des Flüssigkeitsniveaus im Reservoir über die Atrioventriculargrenze der Vorhof und beginnt zu arbeiten, indem er durch rhythmische Contractionen seinen Inhalt dem nun gleichfalls zu schlagen beginnenden Ventrikel zuführt. Es gelingt nicht schwer, die Druckhöhe je nach der Enge der zuführenden **Kantile** so zu reguliren, dass die Füllung des Vorhofes wie am lebenden Thiere verläuft, so dass jedesmal in der Zeit der Diastole sich der Vorhof gerade eben füllt, ohne dass eine Dehnung seiner Wand eintritt. Bei den von mir verwendeten Kantilen betrug der hierzu erforderliche Druck etwa 15–20 mm Wasser. Wählt man die **Kantilen** aber, was allerdings eine entsprechend stärkere Vene voraussetzt, weiter, so kann auch mit dem Druck noch weiter herabgegangen werden.

Bei diesem Druck von 20 mm Wasser wirft ein normales Herz 2–3 Tropfen aus, aber auch bei einem Druck von 10 mm arbeitete dasselbe meist noch gut, nur betrug dann die ausgeworfene Menge bloß 1–1½ Tropfen. Würde man wie im Thiere durch alle in den Vorhof mündenden Venen gleichzeitig die Nährflüssigkeit zuführen können, so würde jedenfalls bei noch geringerem dem normalen gleichwerthigem Druck das Herz sein normales Volumen zu fördern im Stande sein. Der bei dieser Versuchsanordnung erforderliche, wenn auch niedere, so doch die normalen Verhältnisse immer noch überschreitende Druck kommt eben nicht zur Wirkung auf den Vorhof; er ist nur nöthig, um bei der geringeren Zuflussöffnung die gleiche Flüssigkeitsmenge wie im Thiere dem Vorhof in der Zeit seiner Diastole zuführen zu können, und ist es, wie wir sehen werden, vortheilhaft, diese Zuflussbedingungen durch eine, dem die Nährlösung zuführenden Rohre angelegte feine Schraubklemme noch genauer zu reguliren.

Nachdem so erreicht war, dass das isolirte Herz unter annähernd normaler Druckbedingung des Zuflusses arbeitete, handelte es sich darum, die Anordnung weiter derart zu treffen, dass die verschiedenen für die Beurtheilung der Leistung nöthigen **Factoren** der objectiven Beobachtung womöglich graphisch zugänglich wurden.

Vor Allem erschien es erwünscht, die Pulsfrequenz und Arbeitsleistung des Herzens fortlaufend messen zu können. Sollte das Herz wirklich dabei unter den gleichen Bedingungen wie im Thiere arbeiten, so musste es auch gegen den gleichen Widerstand, den ihm das Gefäßsystem im Thiere entgegengesetzt, diese seine Arbeit leisten. Hierzu war aber nöthig, die Höhe des Blutdruckes beim Frosch zu kennen.

Was ich über diesen Punkt bei Durchsehen der einschlägigen

Litteratur zu finden vermochte, war sehr spärlich. Nur bei Volkmann¹⁾ fand ich in seiner Hämodynamik die Angabe, dass er den Blutdruck beim Frosch zweimal bestimmt und zu 22 und 29 mm Hg gefunden habe, während Hofmeister denselben bei einer Kröte zu 41—65 mm fand.

Es erschien angezeigt, nochmals einige Bestimmungen zu unternehmen, und unter Mithilfe des Herrn Dr. Wybauw, welcher mich überhaupt bei allen diesen Versuchen zu unterstützen die Güte hatte, gelang es, an verschiedenen Thieren ohne Blutungen die Operation auszuführen, und sowohl in den Truncus arteriosus, wie in den Ductus aorticus feine Kantülen einzuführen, so dass die Blutdruck-, sowie Pulscurve mittels eines feinen Quecksilbermanometers, wie es auch am Williams'schen Apparate benutzt wird, auf das Kymographion aufgeschrieben werden konnten.

Das überraschende Ergebniss dieser Versuche war, dass der Blutdruck nicht, wie ihn Volkmann angiebt, im Mittel etwa 25 mm sondern vielmehr in allen Versuchen übereinstimmend das Doppelte d. h. 40—50 mm Hg. bei 35—45 Pulsen pro Minute betrug. Es musste dies umso mehr auffallen, da unter diesen Umständen das Herz im lebenden Thiere gegen einen Druck zu arbeiten hat, welcher demjenigen gleichkommt oder doch sehr nahe ist, welchen Dreser am Williams'schen Apparat mit Hilfe der Steigröhre als maximale Hubhöhe des Herzens fand, nämlich ein Druck von etwa 50—75 cm Wasser. Nun wird aber jeder, welcher die maximale Hubhöhe bei Herzen am Williams'schen Apparat bestimmt, die Erfahrung machen können, dass nach einer solchen Bestimmung das Herz für längere Zeit in seiner Leistungsfähigkeit schwer geschädigt ist. Auch fand Dreser³⁾, dass mit zunehmender Ueberlastung die Menge des ausgeworfenen Volumens erheblich absinkt. Nach seiner Berechnung ergibt sich die optimale Arbeitsleistung bei einer die Hälfte der maximalen Hubhöhe betragenden Ueberlastung, mithin bei einem Druck von 25—30 cm Wasser, während sie bei weiterer Steigerung des Druckes abnimmt, um bei der maximalen Hubhöhe = 0 zu sein. Nach dem Ergebniss obiger Blutdruckversuche müsste demnach das Froschherz im Thiere selbst unter sehr ungünstigen Bedingungen seine Arbeit leisten und nur sehr geringe Blutmengen zu fördern im Stande sein. Dass dem aber

1) Volkmann, Hämodynamik. 1856. S. 175.

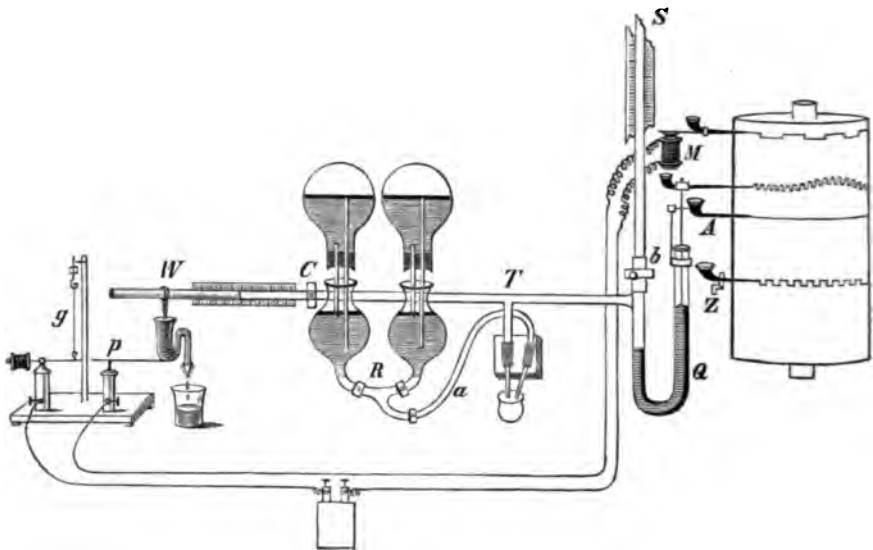
2) Dreser, cf. l. c. S. 226 und 225.

durchaus nicht so ist, das lehrte sogleich der erste, mit Hülfe der neuen Versuchsanordnung angestellte Versuch, bei welchem das isolirte Herz unter den oben beschriebenen Bedingungen des Zuflusses gegen diesen Druck von 50—60 mm Wasser arbeiten gelassen wurde. Die Einrichtung hierzu war die folgende, durch die beistehende Fig. 1 veranschaulichte:

Einrichtung zum Messen des Druckes und der Pulszahl.

Es wurde mit derjenigen Röhre, welche die vom Herzen durch die Aorta ausgeworfene Nährflüssigkeit abführt, ein T-Rohr verbunden, das auf der einen Seite zu einem kleinen Quecksilbermanometer führte, auf

Fig. 1.



dessen freientendem Zuflussschenkel ein Steigrohr S aufgesetzt war, auf der anderen Seite wurde das T mit einer geraden Glasröhre W verbunden, in welcher ein das Lumen derselben genau ausfüllender Glasstab eingeschoben war, der nur einen feinen cylindrischen Capillarspalt zwischen sich und der Röhre übrig liess, so dass er noch eben in derselben aus- und eingeschoben werden konnte. Ein am freien Ende dieser Röhre um den Glasstab geschlungener feuchter Wollfaden gestattete der durch den Capillarspalt austretenden Flüssigkeit gleichmässig abzutropfen. Diese Röhre wurde horizontal, einige Millimeter höher als das Niveau des die Nährflüssigkeit dem Herzen zuführenden Reservoirs R fixirt, und das Manometer mit seinem O-Punkt genau auf die gleiche Höhe mit jenem Niveau eingestellt, wie aus beistehender Figur 1 zu ersehen ist.

Sollte die gegenseitige Einstellung dieser Theile genau in ihrem Verhältniss zum Niveau des Reservoirs bestimmt werden, so geschah dies mit

Hülfe eines Kathetometers, welches gleichzeitig erlaubte, an einem neben dem Reservoir aufgestellten Maassstabe die Höhendifferenzen der einzelnen Theile genau zu bestimmen.

Bei dieser Art der Versuchsanordnung wird zunächst die vom Herzen ausgeworfene Flüssigkeit durch die Capillarröhre ausfliessen. Wird nun der Widerstand des Capillarspaltes durch Einschieben des Glasstabes allmählich gesteigert, indem die Länge des Spaltes vergrössert wird, so erreicht man bald einen Punkt, bei welchem nur ein Theil der ausgeworfenen Flüssigkeit abfliesst, während der andere, zum Manometer strömend, die Steigröhre zu füllen beginnt und damit das Herz zwingt, gegen einen sich allmählich steigernden Druck anzuarbeiten. Dieser Druck kann mit Hülfe des Quecksilbermanometers Q auf dem Kymographion neben einer Zeitmarkirung Z registriert und durch gleichzeitige Auftragung der O-Druck-Abscisse A für jeden Augenblick messend bestimmbar gemacht werden. Es lassen sich ferner durch entsprechende Verengerung des zur Steigröhre führenden Schlauches b auch die einzelnen Pulsschwankungen durch das Manometer zur graphischen Darstellung bringen, und so unter gleichzeitiger Berücksichtigung der Secundenmarke Z die Pulszahl pro Minute bestimmen.

Gleich bei dem ersten in dieser Weise ausgeführten Versuche zeigte sich nun, dass das Herz die Flüssigkeit in kürzester Zeit bis zu einem Druck von 50—60 cm Wasser in dem Steigrohre emportrieb, während gleichzeitig aus dem Widerstandsrohre dieselbe in gleichmässigem Tropfenfall abfloss. Ja die Drucksteigerung überschritt sogar noch diese Höhe und wurden Werthe von 80 cm gelegentlich beobachtet. Bei darauffolgendem Ausziehen des Glasstabes und Vermehrung des Abflusses konnte nach einigem Probiren derjenige Punkt gefunden werden, bei welchem der Widerstand des Capillarspaltes offenbar gerade dem des Gefässsystems im Thiere entsprach, so dass trotz beständigen Abfliessens der vom Herzen ausgeworfenen Flüssigkeit, doch der Druck sich auf der im Blutdruckversuche am Frosch gefundenen Höhe, d. h. nahe dem von Dreser als maximale Hubhöhe gefundenen Werthen hielt. Trotzdem das Herz gegen diesen Druck anarbeitete, warf es aber, wie die Messung ergab, mit jeder Systole 2—3 Tropfen, also die Menge von 0,1—0,15 g d. h. mit 10 Pulsen 1,0—1,5 g aus, welche auf die Hubhöhe von 50 cm Wasser berechnet, eine Arbeitsleistung von 50 bis 75 Grammcentimetern darstellte. Bei dem Versuch, welchen Dreser als Beispiel anführt¹⁾, ergab das betreffende optimal belastete Herz eine maximale Arbeitsleistung unter 25 cm Gegendruck bei 10 Pulsen von nur mit 10,98 Grammcentimetern und war bei einer Ueberlastung von 40 cm Druck mit 10 Pulsen nur noch im Stande,

1) l. c. S. 229.

1,64 Grammcentimeter Arbeit zu leisten. Ein Vergleich dieser Werthe zeigt sofort eine wie ungleich höhere Leistungsfähigkeit das, ohne die optimale Belastung, unter annähernd normalen Druckbedingungen arbeitende Herz gegenüber dem am Williams'schen Apparat nach Dreser optimal belasteten besitzt.¹⁾

In der bisher beschriebenen Form erlaubte die Versuchsanordnung nur den Druck und die Pulszahl graphisch darzustellen, es erschien jetzt aber wünschenswerth, dieselbe derart zu vervollständigen, dass auch eine Messung der in der Zeiteinheit aus dem Widerstandrohr abfließenden Menge der Lösung durch graphische Aufzeichnung derselben zusammen mit der Druckcurve möglich wurde. Diesen Zweck erreichte ich mittels einer einfachen kleinen Einrichtung wie sie Fig. 1 links zeigt.

Strommesser.

Die von dem Wollfaden bei W. abfließende Flüssigkeit wurde in ein kleines Gefäß einfließen gelassen, welches in einen schwanenhalsförmigen Syphon ausläuft, so dass, sobald sich dasselbe bis zur Höhe des Hebels gefüllt hat, es durch diesen plötzlich entleert wird. Dieses kleine Gefäß ist am Ende eines Hebels befestigt und durch das verstellbare Gegengewicht nahezu äquilibrirt. Gleichzeitig aber wird dieser Hebel durch den dünnen Gummifaden g noch getragen, sodass er, wenn das Gefäß leer ist, etwas über die horizontale Lage gehoben wird, bei Füllung des Gefäßes aber nach einiger Zeit unter Dehnung des Gummifadens sich mit der Platinspitze p auf der mit einer kleinen Platinplatte belegten Stütze in horizontaler Stellung auflegt. Diese Stütze einerseits und der Hebel andererseits sind in den Stromkreis eines galvanischen Elementes eingeschaltet. Füllt sich das Messgefäß, so wird in dem Moment des Niedersinkens des Hebels der Contact zwischen der Platinspitze p und dem Platinblättchen der Stütze geschlossen, um in dem Moment, wo die durch den Heber bewirkte Entleerung des Gefäßes eintritt, unter Aufschnellen des Hebels wieder unterbrochen zu werden.

Ein in den gleichen Stromkreis eingeschalteter kleiner Markirmagnet M registrirt den Schluss und die Oeffnung des Stromes über der Blutdruck- und Zeitcurve auf dem Kymographion, so dass hierdurch auch die Menge der in der Zeiteinheit abgeflossenen Flüssigkeit in jedem Augenblick genau neben dem Blutdruck und der Pulszahl bestimmt werden konnte, sofern nämlich die von dem Apparat gezeichneten Marken wirklich stets gleichen Flüssigkeitsvolumina entsprachen. Um mich von dem exacten Functioniren der Anordnung in dieser Hinsicht zu überzeugen, wurde die Albansenese'sche Gummilösung aus einer Bürette in einem bald schnelleren, bald langsameren Strome, welcher dem durch das Herz gelieferten in

1) Anm. Wenn Dreser l. c. S. 233 bei 2 Herzen das Arbeitsmaximum mit 4,4 und 4,9 gcm pro Puls fand, so stehen diesen Werthen, wie aus den später folgenden Tabellen ersichtlich ist, hier Maximalwerthe mit 8 gcm und mehr pro Puls gegenüber.

seinen weitesten Möglichkeitsgrenzen entsprach, in das Messgefäß einfließen gelassen und controlirt, ob wirklich die während der einzelnen Markierungen aus der Bürette ausgeflossenen Flüssigkeitsmengen immer die gleichen seien. Dabei stellte sich heraus, dass, wenn die Flüssigkeit in Tropfen in das kleine Messgefäß fiel, die Werthe für die einzelnen Marken nicht unerheblich differirten, was vornehmlich seinen Grund in der Bildung von Blasen im Ausflussrohre hatte, welche den Abfluss aus dem Heber durch ihren Widerstand ungleich machten. Dieser Fehler konnte leicht dadurch vermieden werden, dass man den die Flüssigkeit einleitenden Wollfaden die Wand des Gefäßes gerade berühren liess und die untere Biegung des Gefäßes so geräumig machte, dass beim schnellen Abfließen der Flüssigkeit der untere Theil des Gefäßes so weit geleert wurde, dass die neu zuströmende Flüssigkeit das Heberrohr nicht sogleich wieder abschliessen und es somit zur Bildung einer Blase in demselben nicht kommen konnte. Eine weitere Störung in der Gleichmässigkeit der Messungen wurde gelegentlich dadurch bedingt, dass am Ende des Ausflussrohres ein Tropfen hängen blieb, welcher, den Luftraum desselben abschliessend, einen Widerstand bildete, der das regelmässige Steigen der Flüssigkeit im Heberöhrchen hinderte und hierdurch die Ausheberung verzögerte, so dass das der Marke entsprechende Volumen zu gross wurde. Auch dieser Fehler liess sich durch Anbringen eines in die zwei Ecken des ausgebuchteten Endes des Hebers mit etwas Siegelack befestigten Wollfadens, welcher unten zusammengedreht, einen Winkel gegen die Oeffnung bildete, vermeiden, da so der letzte Tropfen angesaugt und zum schnellen Abfließen gebracht wurde.

Nach diesen kleinen Abänderungen ergab eine wiederholte Aichung des Apparates so weit übereinstimmende Zahlen, dass die Messungen für den in Frage kommenden Zweck als hinreichend genau angesehen werden konnten. Es zeigte sich, dass die abgelesenen Werthe, selbst, wenn man bald in schnellem, bald in ganz langsamem Strom die Flüssigkeit in das Messgefäß einfließen liess, für die einzelnen registrirten Marken nur zwischen 1,28 und 1,24 ccm schwankten, man also als das einer Marke im Mittel entsprechende Volumen zu 1,26 ccm annehmen durfte.

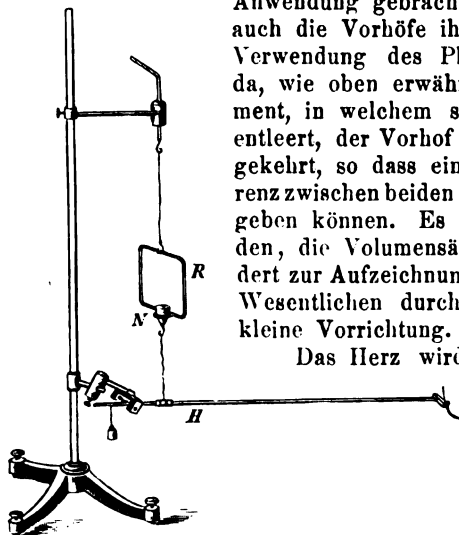
Mit Hülfe dieser registrirenden Messvorrichtung kann nun einerseits aus der Zahl der auf eine Strommessermarken kommenden Pulse das Volumen des einzelnen Pulses, andererseits unter Berücksichtigung der Secundenmarken die pro Minute vom Herzen gelieferte Flüssigkeitsmenge, und aus dieser unter Verwendung des aus der Blutdruckcurve für die betreffende Zeit sich ergebenden mittleren Druckes, gegen welchen das Herz arbeitete, auch die pro Minute geleistete Arbeit des Herzens in Grammeter ohne Schwierigkeit berechnet werden. Für die Beurtheilung der Arbeit waren für jeden beliebigen Augenblick somit alle nöthigen Factoren durch die getroffene Anordnung des Versuches graphisch zu fixiren. Diese Aufzeichnungen geben aber über den Zustand des Ventrikels, in welchem derselbe die Arbeit leistete, keinen Aufschluss. Es konnte die

gleiche Arbeit bei gleicher Pulszahl ebensowohl von einem in mehr diastolischer wie systolischer Stellung arbeitenden Ventrikel geleistet werden, und da gerade bei den Versuchen über die specifischen Herzgifte eine genaue Kenntniss der Art der Volumensveränderungen des Ventrikels von Interesse ist, so versuchte ich, durch einen weiteren kleinen Apparat auch diesen Factor noch gleichzeitig graphisch zur Darstellung zu bringen.

Das Pulsvolumeter.

Am Williams'schen Apparat, wo durch die Art des Aufbindens des Ventrikels auf die Herzantle die Function der Vorhöfe ausgeschaltet wird, so dass nur noch der Ventrikel sein Volumen verändert, war die Messung der Volumensänderungen desselben durch Einbringen des Herzens in eine geschlossene Kapsel plethysmographisch möglich. Bei der

Fig. 2.



Art der Isolirung des Herzens, wie sie hier zur Anwendung gebracht war, wo neben dem Ventrikel auch die Vorhöfe ihre Function fortsetzten, war die Verwendung des Plethysmographen ausgeschlossen, da, wie oben erwähnt, ja immer gerade in dem Moment, in welchem sich der Ventrikel contrahirt und entleert, der Vorhof erschlafft und sich füllt und umgekehrt, so dass ein Plethysmogramm nur die Differenz zwischen beiden Volumensänderungen hätte wiedergeben können. Es musste also darauf gedacht werden, die Volumensänderungen des Ventrikels gesondert zur Aufzeichnung zu bringen, und dies gelingt im Wesentlichen durch die in Fig. 2 wiedergegebene kleine Vorrichtung.

Das Herz wird bis zu seiner Atrioventriculargrenze in Albanese'sche Flüssigkeit getaucht, welche sich in einen aus dem Ende eines Reagenscylinders von entsprechender Weite hergestellten kleinen Napfe N befindet. Dieser Napf

ist, um das Herz frei beweglich in denselben eintauchen zu können, an der unteren schmalen Seite eines aus Aluminiumdraht gefertigten kleinen Rahmens R eingefügt. Dieser Rahmen hängt an einem feinen Gummifaden von entsprechender Stärke und Länge an einem Stativ von circa 50 cm Höhe. Am unteren Ende des kleinen Napfes befindet sich ein Häkchen, das an einem kurzen Seidenfaden den durch ein Gegengewicht äquilibrirten Hebel H aus leichtem Rohr trägt, an dessen freiem Ende eine Fühlhebelfeder F angebracht ist, welche die Bewegungen auf die berusste Trommel eines Ludwig'schen Kymographions schreibt. Wird nun das Herz in den kleinen Napf in der angegebenen Weise bis zur Atrioventriculargrenze eingetaucht, so wird es eine gewisse, d. h. dem eingetauchten Volumen entsprechende Menge Flüssigkeit verdrängen und hierdurch das Gewicht des Napfes entsprechend dem Gewicht des ver-

drängten Volumens Wasser vergrössern, so dass infolgedessen eine Dehnung des Gummifadens und damit eine Senkung des Schreibhebels eintritt, welche wieder proportional dem Volumen des eingetauchten Ventrikels sein wird. Beginnt das Herz sich zu contrahiren, d. h. sein Volumen zu verkleinern, so wird ebenfalls, entsprechend der Volumensverminderung, die Menge der vom Herzen verdrängten Flüssigkeit in dem kleinen Napf vermindert und die entsprechende Gewichtsabnahme durch den sich verkürzenden Gummifaden mit dem Schreibhebel auf die Trommel aufgezeichnet. Da bei der Volumenzunahme des Ventrikels die Flüssigkeit in dem kleinen Napfe steigt, gleichzeitig aber in Folge der Elasticität des Gummifadens sich der bewegliche Napf entsprechend dem vermehrten Gewicht senkt, so ist es möglich, durch geeignete Wahl der Weite des Napfes und der Elasticität des Gummifadens diese beiden Factoren so gegeneinander abzuspannen, dass sich bei der Diastole der Napf gerade so viel senkt, als die Flüssigkeit durch die Volumensänderung in demselben steigt; in diesem Falle werden beide Bewegungen sich compensiren, und es wird das Niveau der Flüssigkeit trotz der Volumensänderungen des Ventrikels annähernd auf der Atrioventriculargrenze stehen bleiben, so dass nur immer gerade der Ventrikel eintaucht und nur seine Volumensänderungen zur Aufzeichnung durch den Hebel gelangen. Durch eine vorhergehende Aichung des Apparates ist man dann im Stande, die graphisch dargestellten Volumenscurven in cmm-Werthen zahlengemäss auszuzeichnen.

Um auch diese Curven, welche über die Volumenänderung des Ventrikels Aufschluss geben sollen, mit den zugehörigen Puls-, Blutdruck-, sowie Strommessercurven vergleichen zu können, schaltete ich in den galvanischen Kreis des Sekundenmarkirers am Hauptkymographion noch einen zweiten Sekundenmarkirer ein, welcher eine synchrone Zeitmarke unter der Volumenscurve auftrug, und fügte endlich in diesen Stromkreis einen Unterbrecher, der erlaubte, in die Zeitmarkirung Signalmarken durch vorübergehendes Ausschalten des Stromes einzufügen.

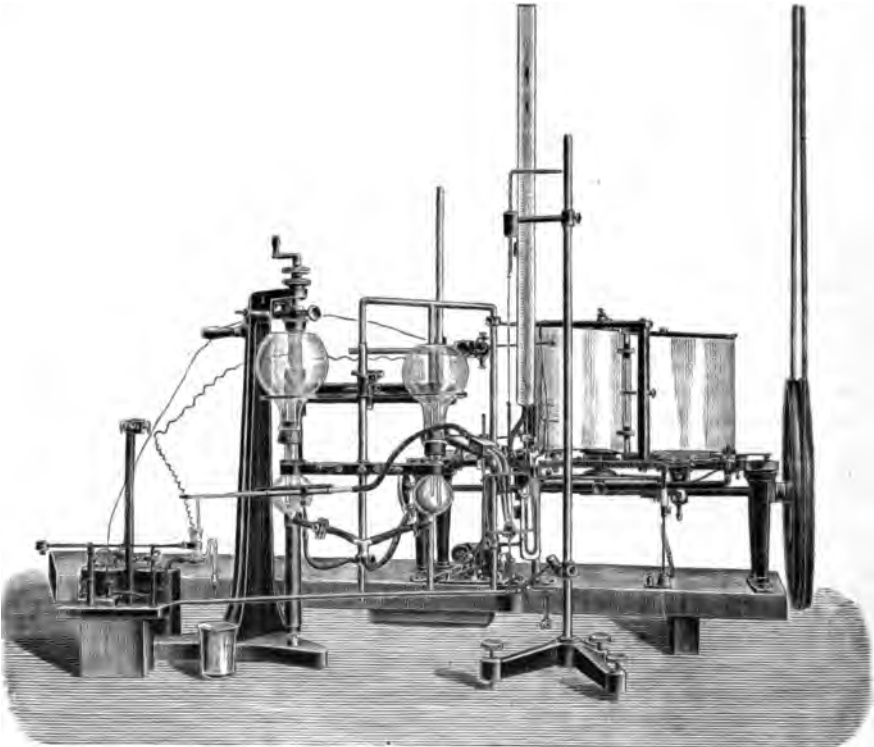
Gesammtanordnung des Apparates.

Da, wie sich bald herausstellte, die richtige Höhereinstellung des Herzens zum Niveau des Reservoirs von grösster Wichtigkeit für die Herzfunction ist, so musste noch darauf Bedacht genommen werden, Schwankungen des Niveaus im Reservoir während des Versuches möglichst auszuschliessen, was durch Speisung desselben mittels einer Mariott'schen Flasche leicht zu erreichen war. Um bei längeren Versuchen auch durch das Auswechseln der Mariott'schen Flasche Störungen nicht eintreten zu lassen, wurde, wie Fig. 1 zeigt, zu dem ersten noch ein zweites Reservoir hinzugefügt, welches durch ein T-Rohr gleichfalls mit der dem Herzen die Nährflüssigkeit zuführenden Leitung verbunden, ebenso durch eine Mariott'sche Flasche gespeist wurde. Um die genaue Einstellung des Niveaus der beiden Reservoirs mit sammt den Mariott'schen Flaschen zu ermöglichen, wurden diese in einem Gehänge fixirt, welches eine gegenseitige Verschiebung seiner Theile nach Bedarf erlaubte.

Durch das zweite Reservoir war gleichzeitig die Möglichkeit gegeben, dem Herzen, wie beim Williams'schen Apparate, ohne Unterbrechung

oder Veränderung der Stromverhältnisse vergiftetes Blut nach Feststellung seiner normalen Thätigkeit zuzuführen. Endlich wurden noch, um das Herz, nach erfolgter Einstellung der einzelnen Theile untereinander, ohne diese zu stören, in das Volumeter einsenken zu können, die sämtlichen zur Circulation gehörigen Theile des Apparates auf einem dreizinkigen Gabelstab befestigt und an ein Baseler Stativ fixirt, das mit einer Mikrometerschraube Hebung und Senkung des Tragarmes erlaubte. Der Gesamtaufbau der Apparate gestaltete sich dann in der, auf der beigegebenen Lithographie (Fig. 3) veranschaulichten Weise.

Fig. 3.



Durch die Anordnung am Baseler Stativ wurde die Handhabung und Einstellung so wesentlich erleichtert, dass mir seitdem kaum ein Versuch missglückte.

Erwähnt sei noch, dass mir die Firma Z. und A. Bosch zu Strassburg die Metalltheile zu dieser Versuchsanordnung lieferte, mit Ausnahme des Baseler Stativs, das ich von Runne aus Heidelberg bezog.

Nachdem so die Versuchsanordnung in allen ihren Theilen fertiggestellt war, musste es als die erste Aufgabe erscheinen, die für die Beurtheilung der Herzfunction wichtigen Factoren, an einem

unter möglichst normalen Verhältnissen am Apparat eingestellten, sich aber dann völlig selbst überlassenen Herzen aufzunehmen und zu sehen, in welcher Weise sich dieselben bei längerer Dauer des Versuches spontan verändern.

Da sich aus den Vorversuchen ergeben hatte, dass die richtige Füllung des Ventrikels in der Diastole von besonderer Bedeutung ist, so erschien es wünschenswerth, auch das mittlere Pulsvolumen des normalen, im Thiere functionirenden Herzens genauer zu kennen, um in Uebereinstimmung mit diesem, den Zufluss zum isolirten Herzen reguliren zu können.

Das oben beschriebene Volumeter bot Gelegenheit, die Volumensänderungen des Ventrikels auch am lebenden Thiere wenigstens annähernd festzustellen.

Messung des Pulsvolumens am Frosch.

Es wurde einem Frosch unter Vermeidung jedes Blutverlustes das Herz derart freigelegt, dass, wenn man das Brett, auf dessen unterer Seite sich der Frosch fixirt befand, in schräger Längsstellung unter einem Winkel von 60° an einem Baseler Stativ befestigte, der Ventrikel freihängend, ohne eine Veränderung seiner Thätigkeit zu zeigen, pulsirte. Jetzt wurde der kleine Napf des Volumeters unter das Herz gebracht, und dieses durch Senken des Frosches mit Hilfe der Mikrometerschraube des Stativs genau bis an die Atrioventriculargrenze in die Flüssigkeit eingetaucht. Die Feder des Apparates schrieb nun auf die berusste Trommel die Volumenscurve der einzelnen Pulse auf, darauf wurde das Herz wieder aus der Flüssigkeit gehoben und aus einer feinen, in $\frac{1}{100}$ ccm getheilten Pipette in das Näpfchen des Volumeters durch eine mit dieser Pipette verbundene leere Spritze so viel Flüssigkeit eingetrieben, dass die Feder des sonst durchaus unberührt gebliebenen Apparates wieder die Stellung einnahm, welche sie auf der Pulscurve in der Diastole hatte; dann wurde der Stand der Flüssigkeit in der Pipette abgelesen, und nun so viel Flüssigkeit aus dem Gefäss in die Pipette wiederaufgesaugt, dass die Feder den in der Systole innegehabten Stand einnahm, und der Stand in der Pipette abermals notirt. Der Differenz dieser beiden Werthe entsprach offenbar die Volumensänderung des Ventrikels während seiner Thätigkeit.

Das in dieser Weise bei drei Fröschen durch eine grössere Zahl von Messungen ermittelte Pulsvolumen zeigte freilich nicht unerhebliche Schwankungen, wie aus den folgenden Zahlen hervorgeht:

im ersten Versuch betrug das Pulsvolumen 0,115—0,145 ccm

Mittel 0,130

im zweiten Versuch betrug das Pulsvolumen 0,098—0,110 ccm

Mittel 0,104

im dritten Versuch betrug das Pulsvolumen 0,092—0,102 ccm

Mittel 0,097

Als mittleres Pulsvolumen des normal im Thiere schlagenden Froschherzens würde sich aus diesen Versuchen also ein solches von 0,110 ccm, entsprechend 2 Tropfen etwa, ergeben.

Demnach muss bei einem normalen Versuch, wie dem beabsichtigten, der Zufluss der Nährlösung zum Herzen und der Abfluss derselben durch das Capillarrohr so eingestellt werden, dass das Herz entsprechend den am Thiere gefundenen Werthen:

1. einen arteriellen Druck von etwa 40 mm Hg. — 52 cm Wasser unterhält, und zwar
2. bei einem Pulsvolumen von 0,11 ccm, d. h. also, es müssen auf eine Marke des Strommessers, entsprechend 1,26 g, etwa 12 Pulse kommen;
3. dass es circa 35 Pulse pro Minute ausführt, und also mit diesen
4. gegen 3,5 g Flüssigkeit fördert, somit
5. in der Minute eine Arbeit von etwa 1,82 gm, pro Puls eine solche von circa 5,2 gm leistet.

Unter diesen Bedingungen entspricht der Widerstand, welchen das Capillarrohr W. Fig. 1 bietet, annähernd den in dem gesammten Gefässsystem des Thieres dem ausgeworfenen Blute entgegenstehenden Widerständen. Während diese aber veränderlich sind, ist jener ein sich gleichbleibender, so dass ein Steigen wie Fallen des Druckes bei unveränderten Zuflussbedingungen nur von einer veränderten Leistung des Herzens selbst abhängen kann.

Der Versuch wurde nun in folgender Weise zur Ausführung gebracht:

Eine 2 proc. Gummilösung mit einem Gehalt von 0,6 Proc. ClNa tags zuvor hergestellt, durch COONa schwach alkalischer gemacht und durch Einleiten von O gut arterialisirt, wurde am Versuchstage, da sie in der Regel wieder sauer reagirte, abermals zu schwach alkalischer Reaction gebracht, nochmals mit O imprägnirt und mit ihr dann die Reservoirs und Rohrleitungen des Apparates unter Austreibung aller Luftblasen gefüllt. Es ist dies sehr leicht dadurch zu erreichen, dass man die mit kurzen Gummischläuchen versehenen freien Enden der zum und vom Herzen führenden Röhrchen, an welche später die Kantülen des Herzens angesetzt werden, durch ein Uförmig gekrümmtes Schaltrohr verbindet und nun, nach Füllung der Reservoirs und Mariott'schen Flaschen, das dieselbe tragenden Gehänge etwa 10 cm über den 0 Punkt des Hg-Manometers, hebt. Es strömt dann unter Oeffnung aller Klemmen die Flüssigkeit durch die Rohrleitungen einerseits zum Manometer und Steigrohr, andererseits zu dem Ca-

pillarwiderstand und treibt die Luft aus dem System aus. Jetzt schliesst man die Klemme der zuführenden Hauptleitung bei a, ebenso die Klemme b und c am Steig- und Capillarrohr und kann nun die U-Röhre vorsichtig entfernen, so dass die Gummischläuche bis zum Ende gefüllt bleiben. Nachdem der am Kymographion bereits aufgestellte, aber durch eine seitliche Drehung der Stativaxe, von demselben zunächst noch abgewendete Apparat damit zur Aufnahme des Herzens verbreitet war, wurde mit der Präparation des Herzens begonnen, die in der angegebenen Weise in 20 Minuten beendet war; jetzt setzte man das Herz unter Vermeidung des Eintrittes von Luftblasen an die bereitstehenden Oeffnungen der Rohrleitung, öffnete sogleich, um eine Ueberdehnung der Aorta zu vermeiden, die Klemme des Steigrohrs, stellte schnell die Reservoir so ein, dass sich ihr Niveau etwa 20 mm über der Atrioventricularlinie befand, das Manometer auf gleiche Höhe mit dem Niveau, und das Widerstandsrohr einige mm darüber. Sodann öffnete man die Leitung vom Reservoir zum Herz und ebenso die zum Widerstandsrohr. Das Herz begann nun mit dem Einströmen der Flüssigkeit sofort zu arbeiten. Falls eine zu starke Füllung der Vorhöfe eintreten sollte, verringert man schnell den Zufluss, zieht den Widerstandsstab soweit heraus, dass ein allzu schnelles Ansteigen des Druckes nicht zu befürchten ist. Nachdem dies geschehen, wurde das Manometer durch eine Wendung der Stativaxe mit sammt den zugehörigen Theilen dem Kymographion zu bewegt und an demselben eingestellt, so dass die Abseisse und Blutdruckcurve auf dem Papier zur Aufzeichnung kamen, auf welchem die der Zeitmarkirung bereits in Thätigkeit war. Jetzt wurde die Klemme des Steigrohres soweit geschlossen, dass auch die Pulscurve gerade bequem zählbar erkenntlich wurde. Sodann brachte man das Volumeter unter das Herz und tauchte dieses bis zur Atrioventriculargrenze in die Flüssigkeit ein, indem man mittels der Mikrometerschraube des Baseler Stativs die gesammten Theile des Circulationsapparates senkte, wobei die Federn des Manometers und der Abseissen, ohne ihre Stellung zu einander zu verändern, ebenfalls herabrückten. Darauf wurde der Strommesser unter das Widerstandsrohr gebracht, der Wollfaden desselben in das Gefäss gelegt, unter dessen Abfluss ein Becherglas die abfliessende Flüssigkeit aufnahm, und die elektrische Leitung dieses Apparates mit den zu ihm gehörigen, am Kymographion befindlichen Signalmagneten hergestellt. Während aller dieser Handhabungen muss stets darauf geachtet werden, dass einerseits der Druck im Steigrohr die Höhe von 60 cm nicht über-

schreitet, was durch weiteres Ausziehen des Widerstandsstabes leicht zu verhindern ist, andererseits, wie schon erwähnt, dass die Vorhöfe keine Dehnung erfahren. Nachdem alles soweit in Gang gesetzt ist, wird nun erst an die feinere Einstellung des Herzens gegangen, indem man zunächst controlirt, ob, wie verlangt, ungefähr 12 Pulse auf eine Marke des Strommessers kommen, d. h. das Pulsvolumen etwa 0,11 cm beträgt. Je nachdem dasselbe zu gross oder zu klein ist, muss der Zufluss vom Reservoir regulirt werden, bis das verlangte Verhältniss zwischen Pulszahl und Strommessermarken erreicht ist. Gleichzeitig muss aber durch entsprechende Verschiebung des Widerstandsstabes auch der Druck auf die Höhe von gegen 50 cm Wasser eingestellt werden.

Es erfordert in der Regel 20 Minuten bis $\frac{1}{2}$ Stunde, bis diese Regulirung beendet ist, und das Herz unter Erhaltung des normalen Druckes gerade das richtige Pulsvolumen liefert. Ist dies erreicht, so kann man nun, wenn es erwünscht ist, das zweite Kymographion mit berusster Trommel an den Fühlhebel des Volumeters ansetzen und die Leitung des an ihm befindlichen Sekundenmarkirers in den Strom des am grossen Kymographion befindlichen, einschalten, womit dann alle Theile functionsfähig sind, so dass nach Belieben durch Ingangsetzen der Kymographien die Curven aufgenommen werden können. Handelt es sich, wie in den zunächst hier wieder zu gebenden Versuchen nicht um Aufzeichnung schnell vorübergehender Erscheinungen, wo man die Curven ohne Unterbrechung zu haben wünscht, so genügt es, alle 10 Minuten ein so langes Curvenstück aufzunehmen, dass man 3—4 gut auswerthbare Strommessermarken zur Bestimmung der verschiedenen Werthe hat.

Die Ausmessung und Berechnung der Curven kostete uns zuerst viel Zeit, doch gelang es Dr. Wybauw durch Ausarbeitung von Rechentabellen die letztere Arbeit wesentlich zu erleichtern, und erlangten wir auch bald im Ausmessen der Curven eine grosse Fertigkeit, so dass diese Arbeit bald schnell von der Hand ging. Um die Berechnung zu erleichtern, fertigten wir uns ferner Schemata an, in welche die gemessenen Werthe neben der Zeit in einzelnen Rubriken eingetragen und dann die sich aus ihnen durch Rechnung ergebenden Werthe leicht ermitteln und ebenfalls in entsprechende Spalten eingesetzt werden konnten. Da aber auch eine auf diese Weise gewonnene Tabelle kein übersichtliches Bild von den Veränderungen der Functionen giebt, so entschlossen wir uns endlich, die gefundenen Werthe noch in Form von Curven darzustellen.

Versuch I.

Die nachfolgende Curve I möge zunächst den Verlauf eines Versuches am normalen und nach der Einstellung sich selbst überlassenen Herzen wiedergeben.

Die gesammten ausgemessenen und berechneten Werthe des über 7 Stunden sich erstreckenden Versuches hier zur Darstellung zu bringen, wie Herr Dr. Wybauw und ich es in einer 2 Meter langen Curventafel seiner Zeit gethan haben, ist nicht wohl möglich.

Ich beschränke mich deshalb darauf, da acute Schwankungen der Functionen nach beendeter Einstellung nicht mehr auftraten, nur die jede halbe Stunde ermittelten Werthe hier in die Curve einzustellen. Die gleichmässige Thätigkeit des Herzens kommt auch bei dieser Art der Darstellung hinlänglich zum Ausdruck.

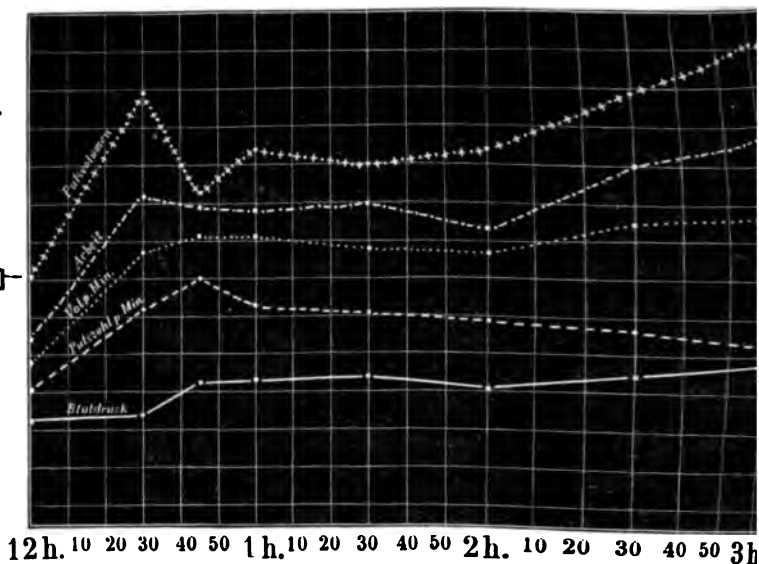
Am Rande links von der Curventafel Ia finden wir die, auch für Tafel Ib geltenden Werthe der Ordinaten der einzelnen Curven angegeben, wobei jedesmal die als unterer normaler Grenzwert h anzusehende Zahl durch Einrahmung besonders kenntlich gemacht ist.

Man sieht, nach beendeter Einstellung um 12 Uhr 45 arbeitet das Herz, das, abgesehen von der Neufüllung der Mariott'schen Flaschen, ganz sich selbst überlassen ist, der Art, dass der Blutdruck auf der normalen Höhe von 40 mm Hg sich hält, bei einem ebenfalls in den Grenzen des Normalen liegenden Pulsvolumen, das in der zweiten Stunde sich der oberen Grenze der Norm mehr und mehr nähert, während die Pulszahl ganz allmählich von 35 Pulsen um 12 Uhr 45 auf 25 Pulse um 4 Uhr abnimmt. Trotz des sich vergrössernden Pulsvolumens sinkt aber zwischen 3 und 4 Uhr das pro Minute geförderte Volumen und damit auch die Arbeit, welche bis 3 Uhr noch eine allmähliche Zunahme zeigte, etwas ab. Nach 4 Uhr nimmt dieses Absinken der beiden Functionen infolge der weiteren Abnahme der Pulsfrequenz bei zunächst gleichbleibendem Pulsvolumen zu, indem auch der Blutdruck nun unter die Norm auf 35 mm Hg fällt. Mit der von 5 Uhr ab eintretenden fortschreitenden Verminderung des Pulsvolumens, freilich unter gleichzeitig wieder zunehmender Pulsfrequenz, welche letztere aber den Effect des ersteren trotz stetigen Wachsens nicht zu compensiren vermag, sinkt das pro Minute gehobene Volumen und damit der Blutdruck und die Arbeit in den nächsten beiden Stunden allmählich mehr und mehr, so dass um 7 Uhr der Versuch abgebrochen wird.

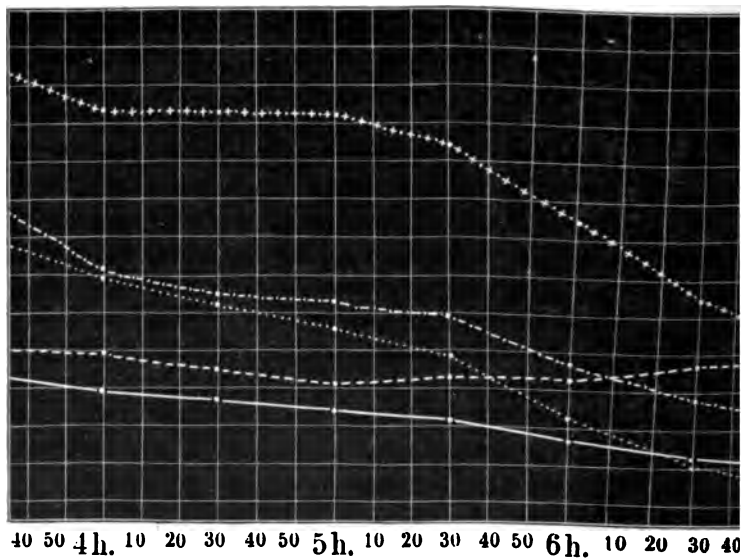
Berücksichtigt man die verhältnissmässig sehr lange Dauer des Versuches, so darf man wohl sagen, dass selbst in den letzten

10 20 30 40 Blutdruck mm Hg
 0,01 0,02 0,03 0,04 0,05 0,06 0,07 0,08 0,09 0,10 0,11 0,12 Pulsolum. p. cem +-+-+
 0,2 0,4 0,6 0,8 1,0 1,2 1,4 1,6 1,8 2,0 2,2 2,4 G. Meter p. Min. Arbeit ----
 0,4 0,8 0,12 0,16 2,0 2,4 2,8 3,2 3,6 4,0 cem volum. p. Min.
 5 10 15 20 25 30 35 40 45 Pulssahl p. Min. - - - -

Curve 1 a.



Curve 1 b.



Stunden die Leistung des Herzens unter den bei dieser neuen Versuchsanordnung gegebenen Bedingungen noch als eine recht gute zu bezeichnen ist, da selbst um 7 Uhr noch eine Arbeit von $0,3 \text{ gm} = 30 \text{ gm}$ bei 25 Pulsen pro Minute, mithin mit 10 Pulsen 12 gm Arbeit geleistet wird, während, wie wir oben sahen, die Maximalleistung des von Dreser am Williams'schen Apparat untersuchten frischen Herzens mit 10 Pulsen nur eine Arbeit von 10,98 gm ergab.

Wir können aber auch constatiren, dass bei unserer Anordnung das frische Herz wenigstens 3 Stunden eine der normalen Arbeit im Thiere so gut wie gleichwerthige leistet, und erst nach dieser Zeit die Functionen zu erlahmen beginnen, was aller Wahrscheinlichkeit nach seinen Grund mit in dem allmählichen Verbrauch an dem die Energie liefernden, im Herzmuskel aufgespeicherten Materiale hat.

Immerhin soll nicht geleugnet werden, dass auch selbst in diesem Versuche die Einstellung des Zuflusses wohl keine dem Herzen absolut angepasste gewesen ist. Es deutet das langsame Anwachsen des Pulsvolumens bis zu dem an der oberen Grenze der Norm liegenden Werth von 0,13 ccm, wie man es in den ersten beiden Stunden sich ausbilden sieht, doch darauf hin, dass dem Herzen etwas, wenn auch nur um ein sehr geringes, mehr Nährlösung in der Diastole des Vorhofes zuströmte, als das Herz, ohne eine geringe Dehnung zu erfahren, zu fördern vermochte. Es ist deshalb anzunehmen, dass bei noch sorgfältigerer Einstellung, eventuell unter Erhaltung des Herzbeutels, die normale Leistungsfähigkeit noch länger, als es in diesem Versuche der Fall ist, gleichmässig wird unterhalten werden können.

Bei dem ausserordentlich langsam sich ausbildenden Verlauf dieser, von der Norm abweichenden Erscheinungen durfte aber doch erwartet werden, dass mit Hülfe der Methode auch jetzt schon Veränderungen, welche durch Gifte oder sonstige, die Functionen des Herzens acut beeinflussende Factoren bedingt sind, in klarer und unzweideutiger Weise zum Ausdruck gelangen werden.

Ich wandte mich deshalb in zwei weiteren Versuchen zunächst der Untersuchung des Einflusses zu, welchen eine Veränderung des arteriellen und venösen Druckes auf die Functionen des Herzens ausübt; denn die Bedeutung dieser Factoren für die Herzthätigkeit kennen zu lernen, musste mit Rücksicht auf eine weitere Verwendung der Methode vor Allem von Interesse sein.

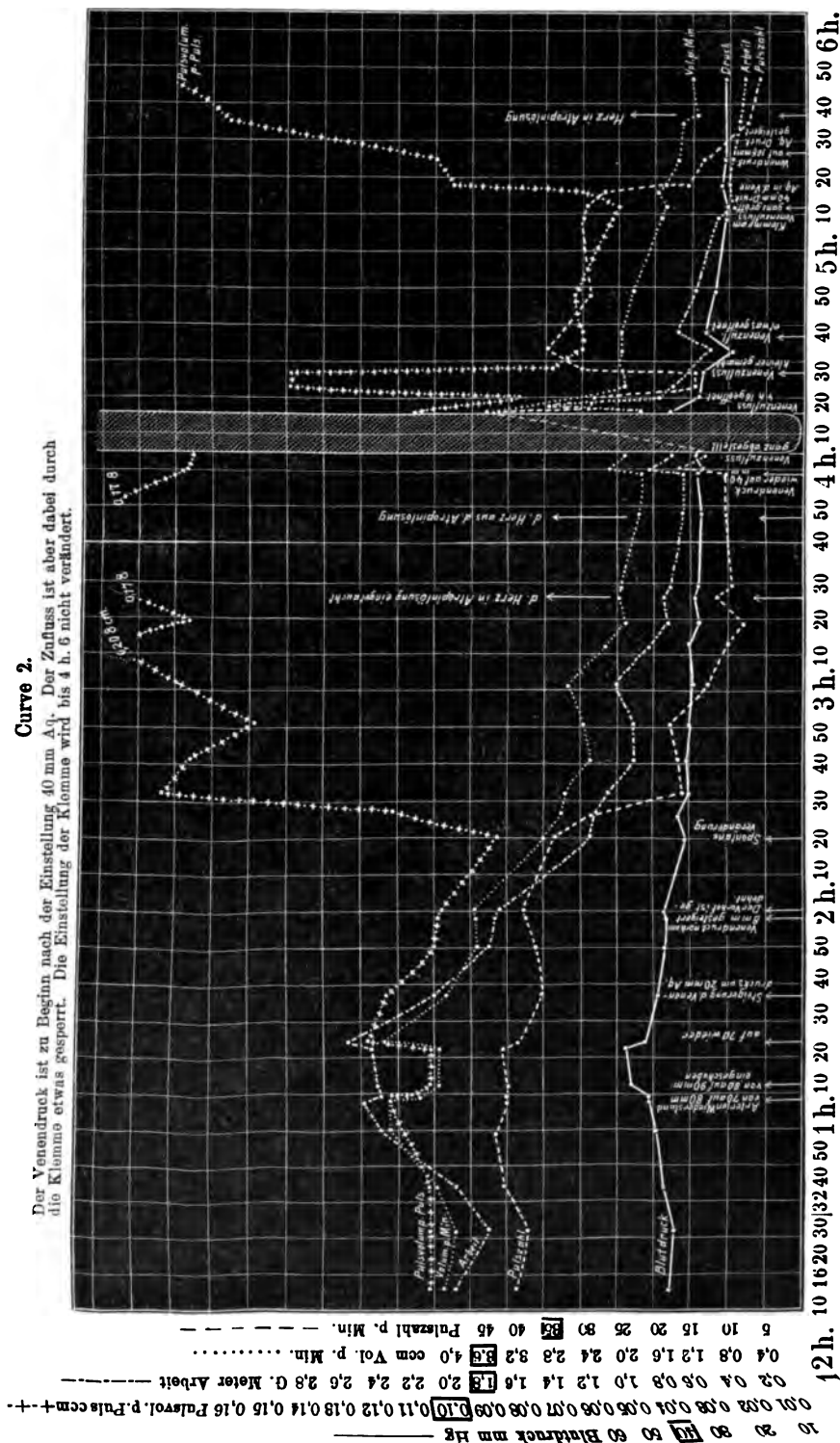
Versuch II.

In der folgenden Curve II ist das Ergebniss eines dieser Versuche, welche sonst in durchaus gleicher Weise wie der soeben beschriebene ausgeführt wurden, dargestellt.

In diesem Versuche floss die Nährlösung dem Herzen zwar bei einem Venendruck von 40 mm Aq. zu; der Zufluss war aber durch Regulirung mittels einer Klemme am zuführenden Schlauche zu Beginn des Versuches so eingestellt, und in seiner Wirkung herabgesetzt, dass das pro Puls gelieferte Auswurfsvolumen des Herzens dem normalen Werth von 0,1 g entsprach, bei gleichzeitig normaler Schlagzahl von 38 Pulsen pro Minute. Bei diesen Zuflussbedingungen erzeugte das Herz einen nur etwas unter der Norm liegenden Druck von 35 mm Hg, und sowohl das ausgeworfene Volumen pro Minute, als auch die in dieser Zeiteinheit gelieferte Arbeit waren unter diesen Bedingungen normal. Das in dieser Weise eingestellte Herz functionirte, sich selbst überlassen, zunächst von 12 Uhr 16 bis 1 Uhr 8, also fast eine Stunde, sehr gut, indem es allmählich spontan sowohl seine Pulszahl als das Pulsvolumen steigerte, was zu einer Vermehrung des Pulsvolumen pro Minute und damit zu einem Steigen des Blutdruckes und der Arbeit führt. Als um 1 Uhr 7 der Widerstand im arteriellen System erhöht wird, indem man den Capillarspalt von + 70 auf 90 mm verlängert, sehen wir, ohne dass eine wesentliche Verminderung der Pulszahl zu Stande kommt, das Pulsvolumen pro Puls und dementsprechend auch das Volumen pro Minute abnehmen, so dass, obgleich der Blutdruck um 5—6 mm Hg. steigt, doch die Arbeit etwas herabgesetzt ist. Es hat also die arterielle Blutdrucksteigerung nicht eine Herabsetzung der Pulsfrequenz, sondern nur eine Verminderung des Pulsvolumens zur Folge. Als dann nach 10 Minuten der Widerstand wieder auf das ursprüngliche Maass gebracht wird, stellt sich sofort unter geringer Verminderung der Pulszahl und unter gleichzeitiger Vermehrung des Pulsvolumens das ursprüngliche Verhältniss wieder her. Ganz anders ist es bei Steigerung des Venendruckes, der um 1 Uhr 37 um 20 mm Aq. und 1 Uhr 58 um weitere 8 mm Aq. bei unveränderter Einstellung der Zuflussklemme erhöht wird. Die hierdurch bedingte Vermehrung des venösen Zuflusses und Druckes im Herzen führt zunächst zu einer Senkung aller Functionen und nach 20 Minuten zu einer Dehnung des Vorhofes und des Ventrikels in der Diastole; unter sehr erheblicher Zunahme des Schlagvolumens, das schliesslich um 2 Uhr 30 einen Werth von 0,17 ccm, um 3 Uhr 10 Werthe sogar bis 0,208 ccm erreicht, wird gleichzeitig die Zahl der Pulse auf 15 und im

Curve 2.

Der Venendruck ist zu Beginn nach der Einstellung 40 mm Aq. Der Zufluss ist aber dabei durch die Klemme etwas gesperrt. Die Einstellung der Klemme wird bis 4 h. 6 nicht verändert.



Verlauf einer Stunde selbst auf 8 pro Minute vermindert. Die beiden Functionsveränderungen gleichen sich jedoch hier bei dem verhältnissmässig frischen Herzen noch derart in ihrem Effecte aus, dass zwar die Arbeit auf 0,7 gm pro Minute absinkt, aber der Blutdruck doch verhältnissmässig noch gut auf einer Höhe zwischen 28 und 30 mm erhalten bleibt. Durch die jetzt wieder bewirkte Herabsetzung des Venendruckes auf die ursprüngliche Höhe von 40 mm um 3 Uhr 59 wird sofort eine Verbesserung der Functionen erzielt; das Pulsvolumen nimmt ab, und die Pulszahl sowie Arbeit nehmen zu. Es wird aber, da dieser Effect schnell nachzulassen beginnt, das Herz 12 Minuten völlig ausruhen gelassen, indem unter unverändertem Belassen der Regulationsklemme der Zufluss durch eine zweite Klemme ganz abgestellt wird. Wie man sieht, steigt in dieser Zeit die Pulszahl des ohne Inhalt sich bewegenden Herzens ebenso wie in Versuch II auf die Höhe der Norm, d. h. etwa auf 42 Pulse pro Minute an, und als 4 Uhr 16 der Zufluss wieder aber genau bei der bisherigen Einstellung freigegeben wird, setzt sofort das Herz auch mit normalem Pulsvolumen ein, und leistet eine, wenn auch nicht ganz normale, so doch recht gute Arbeit von 1,4 gm pro Minute, bei einer arteriellen Druckhöhe von etwa 36 mm Hg. Auf dieser Leistungshöhe kann sich aber das doch schon übermüdete Herz nur ganz kurze Zeit halten, dann sinken alle Functionen wieder ab und spontan greift eine Verlangsamung des Pulses bei zunehmendem Pulsvolumen Platz. Es wird jetzt versucht, durch Verminderung des Zuflusses dem Herzen aufzuhelfen; die bisher unverändert gebliebene Klemme des Venenzuflusses wird unter Beibehaltung des Druckes von 40 mm Aq. 4 Uhr 28 zuerst nahezu geschlossen und dann allmählich bis 4 Uhr 33 so weit wieder geöffnet, dass die Pulszahl die Norm von 35 wieder erreicht. Auf diese neue, dem Ermüdungszustande des Herzens angepasste Einstellung des Zuflusses hin, ist nun das Herz wieder in der Lage, gleichmässig $\frac{3}{4}$ Stunden weiter zu arbeiten, freilich unter langsamem Absinken aller Werthe, wie wir dies auch bei dem ersten Normalversuch sahen. Als zum Schluss nochmals der venöse Zufluss und Druck erhöht wird, sehen wir auch jetzt sofort wieder das ausgesprochene Ansteigen des Pulsvolumens und Absinken der Pulszahl eintreten. Bei dem zweiten, in gleicher Weise ausgeführten Versuche konnte unter dem Einfluss der arteriellen und venösen Drucksteigerung durchaus derselbe Verlauf der Erscheinungen beobachtet werden.

Beide Versuche zeigten in übereinstimmender Weise den grossen Einfluss, den die Veränderungen des venösen Zuflusses auf die

Leistungsfähigkeit des Herzens haben, und wie dieser Factor das Pulsvolumen und die Pulszahl in sehr hohem Maasse beeinflusst. Stets wurde durch Steigerung des venösen Druckes eine ausgesprochene Verlangsamung der Schlagfolge unter Volumenzunahme bedingt, die zur Herabsetzung der Arbeitsleistung führen. Dass bei dieser Verlangsamung eine Reizung des Hemmungsapparates nicht mit im Spiele ist, ersehen wir aus dem Versuch II, bei welchem durch das Eintauchen des Herzens in Atropinlösung, von 3 Uhr 26 bis 3 Uhr 47 und um 5 Uhr 37, die Pulszahl nicht vermehrt wurde.

Diese langsamere Schlagfolge ist eben allem Anscheine nach die Folge davon, dass dem Muskel in seiner Diastole die für seine Restitution nöthige Ruhepause durch die Dehnung verkürzt wird, so dass er das für die Arbeit nöthige Energiematerial in der normalen Zeit nicht mehr disponibel zu machen vermag. Dass neben der Ermüdung des Muskels in den Versuchen noch andere Momente mitgewirkt haben können, ist nicht ausgeschlossen. Welcher Art diese aber sind, lässt sich aus den wenigen Versuchen, die zunächst nur zur Orientirung angestellt wurden, nicht ersehen. Immerhin dürften diese Versuche doch zeigen, dass die Methode zu Untersuchungen am Herzen nach verschiedenen Richtungen hin sich mit Nutzen verwerthen lässt, zumal, wenn man die hier, hinsichtlich des Einflusses des Venendruckes, gefundenen Thatfachen berücksichtigt und für eine gute Einstellung des Zuflusses der Nährlösung Sorge trägt, womöglich unter Erhaltung des Pericards, das der Dehnung des Herzens sowohl des Ventrikels als des Vorhofes wie eine Ueberlastungsvorrichtung im Sinne einer Arretirung durch Begrenzung der Volumenzunahme entgegenwirkt.

XXI.

Aus dem pharmakologischen Institut zu Heidelberg.

Ueber Diurese.

II. Mittheilung: Vergleich der diuretischen Wirksamkeit isotonischer Salzlösungen.

Von

Dr. R. Magnus,
Assistenten des Instituts.
(Mit 8 Curven im Text.)

1. Einleitung.

Wie durch die Arbeiten von v. Limbeck¹⁾, Heidenhain²⁾, Münzer³⁾ festgestellt worden ist, rufen Lösungen verschiedener Salze von gleichem Procentgehalt bei intravenöser Infusion nicht die gleiche Diurese hervor. Diese erreicht um so höhere Werthe, je niedriger das Moleculargewicht des betreffenden Salzes ist. Es nimmt also mit steigender molecularer Concentration⁴⁾ der Infusionsflüssigkeit ihre diuretische Wirkung zu. Sicher gilt dieses Gesetz für die Natronsalze einbasischer Säuren (Münzer). Das Gleiche haben kürzlich Hédon und Arrous⁵⁾ für die verschiedenen Zuckerarten gezeigt. In 25 procent. Lösung wirkten die Zuckerarten mit grossem Molekül viel weniger harntreibend als Pentosen und Hexosen.

Erweist sich also die Diurese abhängig von „colligativen“ Eigenschaften der betreffenden Salzlösungen (molekularer Concentration, Wasseranziehungsvermögen, osmotischer Druck), so entstehen zwei Fragen:

1. Wie ist dieser Zusammenhang zu erklären?
2. Ist die molekulare Concentration der einzige Factor, von dem die diuretische Kraft einer Salzlösung abhängt?

1) v. Limbeck, Archiv f. experiment. Pathol. u. Pharmacol. Bd. XXV. S. 86. 1888.

2) Heidenhain, Pflüger's Archiv Bd. IL. S. 269. 1891.

3) Münzer, Archiv f. experiment. Pathol. u. Pharmacol. Bd. XLI. S. 74. 1898.

4) Wenn im Folgenden von gleicher molecularer Concentration die Rede ist, so ist stets die Ionisation mit berücksichtigt. Es sind also isotonische Lösungen gemeint.

5) Hédon und Arrous, C. R. Soc. Biol. 1899. S. 579.

Was den ersten Punkt anbelangt, so habe ich in einer kürzlich erschienenen Arbeit¹⁾ gezeigt, dass man hochgradige Diuresen erzeugen kann, wenn allein der Wassergehalt des Blutes gesteigert, dagegen der Salzgehalt und der osmotische Druck vermindert ist. Im Anschluss daran war die Frage discutirt, ob die diuretische Wirksamkeit starker Salzlösungen nicht darauf beruhe, dass sie, wie zuerst von Brasol²⁾ und Klikowicz³⁾ nachgewiesen haben, einen Strom von Wasser aus den Geweben ins Blut hervorrufen. Dadurch würde der Niere ein wasserreicheres Blut geboten und auf die Blutverdünnung, nicht aber auf die Salzvermehrung antworte die Niere mit Steigerung der Harnmenge. Diese Ansicht war schon früher von Starling⁴⁾ und Cohnstein⁵⁾ vertreten. Sie erklärt hinreichend, warum mit Steigerung des wasseranziehenden Vermögens der Salzlösung ihre diuretische Wirkung steigt. Je stärker das wasseranziehende Vermögen der Salzlösung, desto mehr Wasser wird ceteris paribus in die Blutbahn gezogen, desto höher muss die Harnfluth schwellen⁶⁾. Gleichzeitig hatte ich aber auf einige Schwierigkeiten hingewiesen, die dieser Ansicht dadurch erwachsen, dass gegen Ende einer Salzdiurese der Parallelismus zwischen Blutverdünnung und Harnfluth aufhört, indem bald bei noch bestehender Blutverdünnung die Diurese erlischt, bald die Diurese noch andauert, obwohl keine Blutverdünnung, manchmal sogar eine Bluteindickung besteht.

Eine experimentelle Untersuchung dieser Fragen ist das Thema vorliegender Arbeit. Ist die Anschauung richtig, dass Salzlösungen nur deshalb diuretisch wirken, weil sie Blutverdünnung hervorrufen, so müssen Lösungen, welche gleiche Blutverdünnung erzeugen, auch gleiche Diurese bewirken.

Um möglichst günstige Bedingungen für den Eintritt gleicher Blutverdünnung bei Anwendung verschiedener Salze zu schaffen, wurden den Versuchsthieren gleichlange relativ gleiche Mengen miteinander isotonischer Lösungen der zu vergleichenden Salze intravenös eingeführt. Dabei waren folgende Resultate möglich:

1) Archiv f. experiment. Pathol. u. Pharmakol. Bd. XLIV. S. 101. 1900. Im Folgenden als „I. Mittheilung“ bezeichnet.

2) von Brasol, Archiv f. (Anat.) u. Physiol. 1884. S. 210.

3) Klikowicz, Ebenda 1886. S. 518.

4) Starling, Journal of Physiology Vol. XXIV. S. 317. 1899.

5) Cohnstein, Pflüger's Archiv Bd. LXII. S. 73. 1895.

6) Auf die event. verschiedene Durchgängigkeit der Capillarwände für die einzelnen Salze ist hierbei zunächst keine Rücksicht genommen.

1. Die verglichenen Salzlösungen bewirken gleichgrosse Diuresen.
2. Sie rufen verschiedene Harnfluth hervor. Dies kann bedingt sein a) dadurch, dass auch die Blutverdünnung eine verschiedene ist, b) oder die Blutverdünnung ist die gleiche, die Diurese aber trotzdem verschieden gross.

Eine Untersuchung in der angegebenen Richtung liess noch die Beantwortung der zweiten obigen Frage erwarten. Ist nämlich die molekulare Concentration der Einlaufsflüssigkeit nicht der einzige Factor, von dem die Grösse der erzeugten Diurese abhängt, so mussten diese anderen mitbestimmenden Einflüsse dann am deutlichsten hervortreten, wenn man die Salzwirkungen unter den sonst gleichbleibenden Bedingungen isotonischer Lösungen untersuchte. So war zu hoffen, dass sich ein besserer Einblick als bisher in das Zustandekommen der Diurese gewinnen liess.

Ausführliche Untersuchungen, die sich mit der diuretischen Wirksamkeit unter sich isotonischer Salzlösungen befassen, liegen bislang nicht vor. v. Limbeck berührt diesen Punkt nur kurz am Ende der erwähnten Abhandlung. Er stellte sich nach Hamburger's Blutkörperchenmethode Salzlösungen dar, die dem Blute isotonisch waren. Er sagt: „Es hat sich herausgestellt, dass intravenöse Injection isotonischer Lösung der verschiedensten Salze eine sehr geringe, nahezu gleiche Harnausscheidung einleiteten (dies gilt von Bromid, Jodid, Sulfat, Nitrat, Chlorat, Acetat, Phosphat und Tartrat), dass nur das Chlorid, entsprechend seiner Eigenschaft als physiologisches Salz, κατ' ἐξοχὴν eine auffällige Steigerung der Secretion auslöste.“ Nähere Angaben über diese Versuche, die nur als vorläufige bezeichnet werden, fehlen. — Ferner geben Hédon und Arrous an, dass 25 procent. Lösungen isomerer Zuckerarten, die also isotonisch sind, nicht genau die gleiche Diurese hervorriefen. Sie führen diese Erscheinung darauf zurück, dass von den verschiedenen Zuckern im Körper während der Versuchszeit nicht die gleichen Mengen zerstört würden. Weitere Angaben konnte ich in der Litteratur nicht finden.

2. Versuche.

Es erschien von Vortheil, nicht eine grosse Menge der verschiedensten Salze vergleichend zu untersuchen, sondern nur zwei einander gegenüber zu stellen, diese dafür aber an zahlreichen Versuchsthieren und von verschiedenen Gesichtspunkten aus zu verwerthen. Gewählt wurden hierzu das Kochsalz und das Glaubersalz, für welche beide v. Limbeck und Münzer starke diuretische Wirkungen festgestellt hatten. Für NaCl lag die Angabe v. Limbeck's

vor, dass es am stärksten von allen Salzen wirke, was auch Münzer bestätigt hat. Mit dem Kochsalz gerade das Glaubersalz zu vergleichen, dazu veranlasste die merkwürdige Angabe Münzer's, dass Na_2SO_4 zwar weniger diuretisch wie NaCl wirke, statt dessen aber das harnfähigere sei, da von der eingeführten Salzmenge ein grösserer Bruchtheil bei Glaubersalz als bei Kochsalz in den Harn gehe. Weiter schienen NaCl und Na_2SO_4 am ersten Unterschiede zu versprechen, da durch die Untersuchungen über ihre Resorbirbarkeit im Darm festgestellt ist, dass sie sich wenigstens hierbei stark verschieden verhalten.

Als Einlaufsflüssigkeit diente einerseits eine Kochsalzlösung von 4,90 Proc., deren Gehalt durch Titration bestimmt wurde. Nach dieser wurde eine ihr isotonische Glaubersalzlösung hergestellt. Hierzu wurde jedoch nicht die Methode der Gefrierpunktserniedrigung, bezw. der Beckmann'sche Apparat benutzt. Mittels desselben hätte man 2 Lösungen erhalten, die im Glase isotonisch sind, jedoch, wenn sie langsam ins Blut fliessen, dort stark verdünnt werden, dabei verschieden starke Dissociation erleiden und alsbald von einander verschieden werden. Vielmehr schien es richtiger, die Isotonie bei grösserer Verdünnung festzustellen. Dazu ist die Methode Hamburger's geeignet. Diese bestimmt die Isotonie durch Ermittlung der Concentration, bei der gerade der rothe Blutfarbstoff aus zugeetzten Erythrocyten austritt. Erstens wird hierbei die gleiche osmotische Spannung für Verdünnungen ermittelt, welche denen sehr viel näher kommen, die die betreffenden Infusionsflüssigkeiten im Körper erleiden, und zweitens dienen als Reagens thierische Zellen, so dass gleich nach diesen die Isotonie bestimmt werden konnte. Es fand sich, dass nach Hamburger's Methode unter Benutzung von Ochsenblut einer 4,90 procent. NaCl -Lösung isotonisch war eine Na_2SO_4 -Lösung von

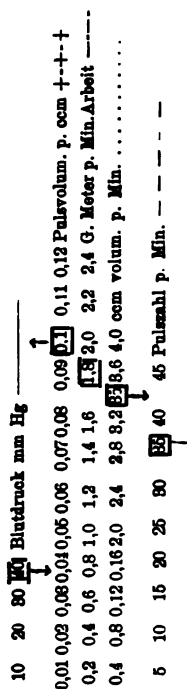
7,853

7,851

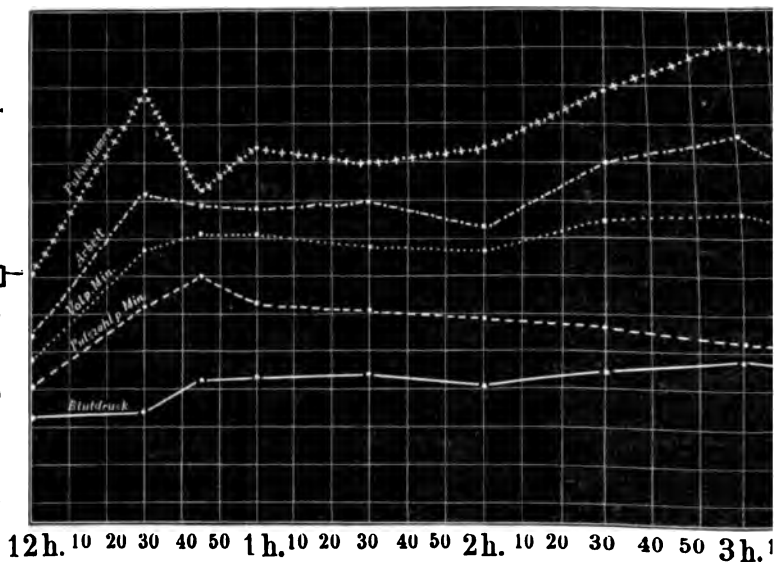
im Mittel: 7,852 Proc., auf wasserfreies Salz berechnet. Beide Lösungen wurden vor Beginn der Versuche in genügender Menge hergestellt, so dass der erste Vorrath für alle Experimente ausreichte, und die Flüssigkeiten in Flaschen mit gut eingeschliffenen Stopfen aufbewahrt.

A. Vergleichend diuretische Versuche.

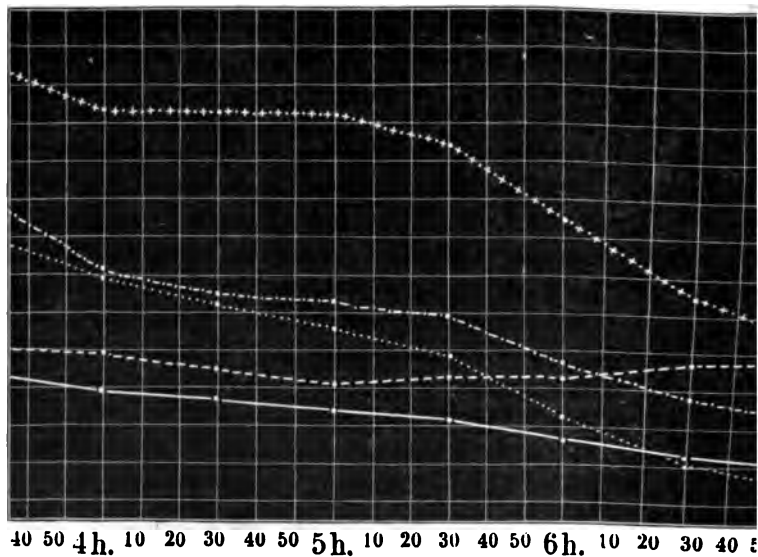
Diese erste Versuchsreihe bezweckte an einer Anzahl von Kaninchen festzustellen, ob überhaupt Unterschiede in der diuretischen



Curve 1 a.



Curve 1 b.



Stunden die Leistung des Herzens unter den bei dieser neuen Versuchsanordnung gegebenen Bedingungen noch als eine recht gute zu bezeichnen ist, da selbst um 7 Uhr noch eine Arbeit von $0,3 \text{ gm} = 30 \text{ gcm}$ bei 25 Pulsen pro Minute, mithin mit 10 Pulsen 12 gcm Arbeit geleistet wird, während, wie wir oben sahen, die Maximalleistung des von Dreser am Williams'schen Apparat untersuchten frischen Herzens mit 10 Pulsen nur eine Arbeit von $10,98 \text{ gcm}$ ergab.

Wir können aber auch constatiren, dass bei unserer Anordnung das frische Herz wenigstens 3 Stunden eine der normalen Arbeit im Thiere so gut wie gleichwerthige leistet, und erst nach dieser Zeit die Functionen zu erlahmen beginnen, was aller Wahrscheinlichkeit nach seinen Grund mit in dem allmählichen Verbrauch an dem die Energie liefernden, im Herzmuskel aufgespeicherten Materiale hat.

Immerhin soll nicht geleugnet werden, dass auch selbst in diesem Versuche die Einstellung des Zuflusses wohl keine dem Herzen absolut angepasste gewesen ist. Es deutet das langsame Anwachsen des Pulsvolumens bis zu dem an der oberen Grenze der Norm liegenden Werth von $0,13 \text{ ccm}$, wie man es in den ersten beiden Stunden sich ausbilden sieht, doch darauf hin, dass dem Herzen etwas, wenn auch nur um ein sehr geringes, mehr Nahrungslösung in der Diastole des Vorhofes zuströmte, als das Herz, ohne eine geringe Dehnung zu erfahren, zu fördern vermochte. Es ist deshalb anzunehmen, dass bei noch sorgfältigerer Einstellung, eventuell unter Erhaltung des Herzbeutels, die normale Leistungsfähigkeit noch länger, als es in diesem Versuche der Fall ist, gleichmässig wird unterhalten werden können.

Bei dem ausserordentlich langsam sich ausbildenden Verlauf dieser, von der Norm abweichenden Erscheinungen durfte aber doch erwartet werden, dass mit Hilfe der Methode auch jetzt schon Veränderungen, welche durch Gifte oder sonstige, die Functionen des Herzens acut beeinflussende Factoren bedingt sind, in klarer und unzweideutiger Weise zum Ausdruck gelangen werden.

Ich wandte mich deshalb in zwei weiteren Versuchen zunächst der Untersuchung des Einflusses zu, welchen eine Veränderung des arteriellen und venösen Druckes auf die Functionen des Herzens ausübt; denn die Bedeutung dieser Factoren für die Herzthätigkeit kennen zu lernen, musste mit Rücksicht auf eine weitere Verwendung der Methode vor Allem von Interesse sein.

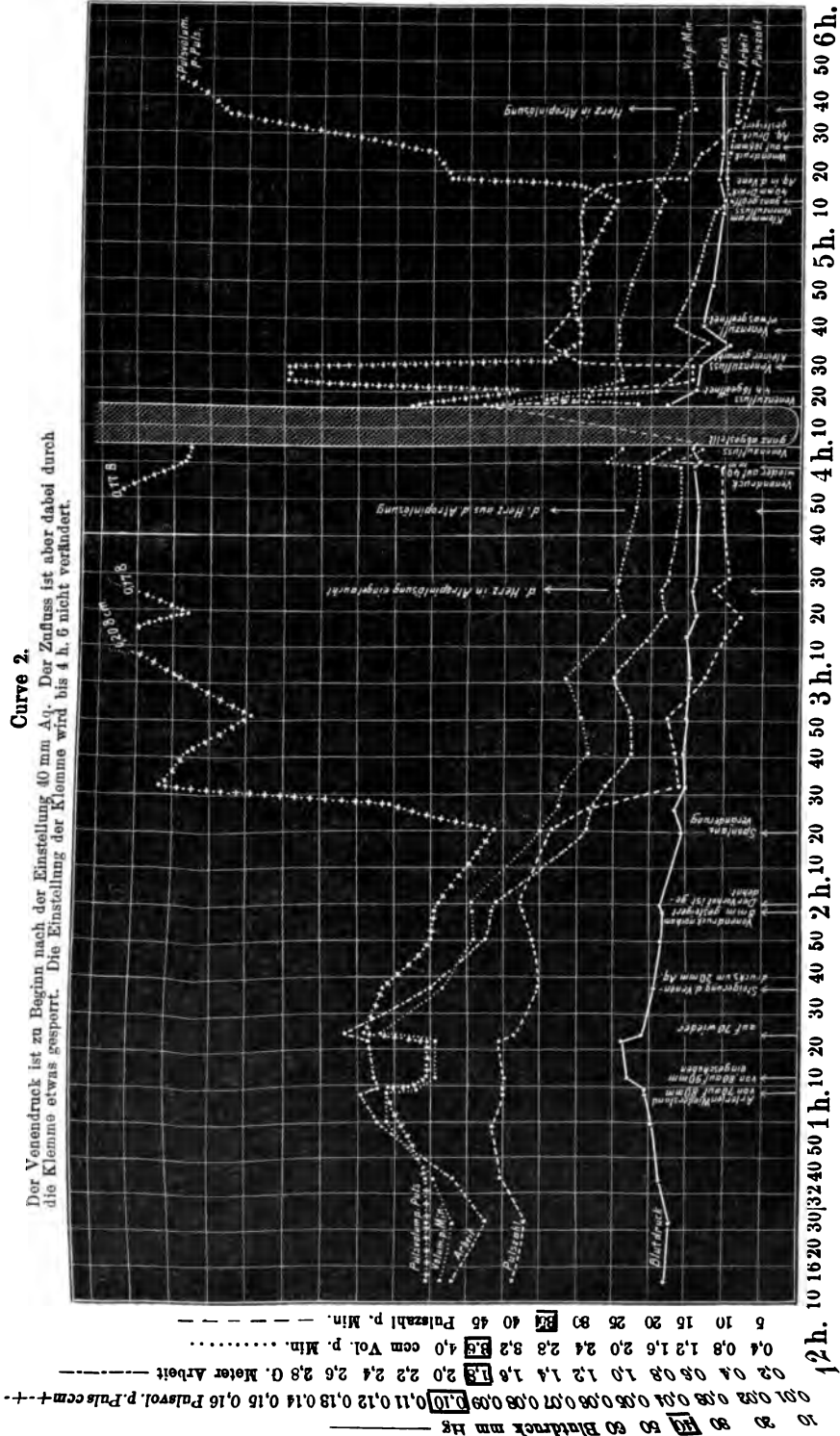
Versuch II.

In der folgenden Curve II ist das Ergebniss eines dieser Versuche, welche sonst in durchaus gleicher Weise wie der soeben beschriebene ausgeführt wurden, dargestellt.

In diesem Versuche floss die Nährlösung dem Herzen zwar bei einem Venendruck von 40 mm Aq. zu; der Zufluss war aber durch Regulirung mittels einer Klemme am zuführenden Schlauche zu Beginn des Versuches so eingestellt, und in seiner Wirkung herabgesetzt, dass das pro Puls gelieferte Auswurfsvolumen des Herzens dem normalen Werth von 0,1 g entsprach, bei gleichzeitig normaler Schlagzahl von 38 Pulsen pro Minute. Bei diesen Zuflussbedingungen erzeugte das Herz einen nur etwas unter der Norm liegenden Druck von 35 mm Hg, und sowohl das ausgeworfene Volumen pro Minute, als auch die in dieser Zeiteinheit gelieferte Arbeit waren unter diesen Bedingungen normal. Das in dieser Weise eingestellte Herz functionirte, sich selbst überlassen, zunächst von 12 Uhr 16 bis 1 Uhr 8, also fast eine Stunde, sehr gut, indem es allmählich spontan sowohl seine Pulszahl als das Pulsvolumen steigerte, was zu einer Vermehrung des Pulsvolumen pro Minute und damit zu einem Steigen des Blutdruckes und der Arbeit führt. Als um 1 Uhr 7 der Widerstand im arteriellen System erhöht wird, indem man den Capillarspalt von +70 auf 90 mm verlängert, sehen wir, ohne dass eine wesentliche Verminderung der Pulszahl zu Stande kommt, das Pulsvolumen pro Puls und dementsprechend auch das Volumen pro Minute abnehmen, so dass, obgleich der Blutdruck um 5—6 mm Hg. steigt, doch die Arbeit etwas herabgesetzt ist. Es hat also die arterielle Blutdrucksteigerung nicht eine Herabsetzung der Pulsfrequenz, sondern nur eine Verminderung des Pulsvolumens zur Folge. Als dann nach 10 Minuten der Widerstand wieder auf das ursprüngliche Maass gebracht wird, stellt sich sofort unter geringer Verminderung der Pulszahl und unter gleichzeitiger Vermehrung des Pulsvolumens das ursprüngliche Verhältniss wieder her. Ganz anders ist es bei Steigerung des Venendruckes, der um 1 Uhr 37 um 20 mm Aq. und 1 Uhr 58 um weitere 8 mm Aq. bei unveränderter Einstellung der Zuflussklemme erhöht wird. Die hierdurch bedingte Vermehrung des venösen Zuflusses und Druckes im Herzen führt zunächst zu einer Senkung aller Functionen und nach 20 Minuten zu einer Dehnung des Vorhofes und des Ventrikels in der Diastole; unter sehr erheblicher Zunahme des Schlagvolumens, das schliesslich um 2 Uhr 30 einen Werth von 0,17 ccm, um 3 Uhr 10 Werthe sogar bis 0,208 ccm erreicht, wird gleichzeitig die Zahl der Pulse auf 15 und im

Curve 2.

Der Venendruck ist zu Beginn nach der Einstellung 40 mm Aq. Der Zufluss ist aber dabei durch die Klemme etwas gesperrt. Die Einstellung der Klemme wird bis 4 h. 5 nicht verändert.



Verlauf einer Stunde selbst auf 8 pro Minute vermindert. Die beiden Functionsveränderungen gleichen sich jedoch hier bei dem verhältnissmässig frischen Herzen noch derart in ihrem Effecte aus, dass zwar die Arbeit auf 0,7 gm pro Minute absinkt, aber der Blutdruck doch verhältnissmässig noch gut auf einer Höhe zwischen 28 und 30 mm erhalten bleibt. Durch die jetzt wieder bewirkte Herabsetzung des Venendruckes auf die ursprüngliche Höhe von 40 mm um 3 Uhr 59 wird sofort eine Verbesserung der Functionen erzielt; das Pulsvolumen nimmt ab, und die Pulszahl sowie Arbeit nehmen zu. Es wird aber, da dieser Effect schnell nachzulassen beginnt, das Herz 12 Minuten völlig ausruhen gelassen, indem unter unverändertem Belassen der Regulationsklemme der Zufluss durch eine zweite Klemme ganz abgestellt wird. Wie man sieht, steigt in dieser Zeit die Pulszahl des ohne Inhalt sich bewegenden Herzens ebenso wie in Versuch II auf die Höhe der Norm, d. h. etwa auf 42 Pulse pro Minute an, und als 4 Uhr 16 der Zufluss wieder aber genau bei der bisherigen Einstellung freigegeben wird, setzt sofort das Herz auch mit normalem Pulsvolumen ein, und leistet eine, wenn auch nicht ganz normale, so doch recht gute Arbeit von 1,4 gm pro Minute, bei einer arteriellen Druckhöhe von etwa 36 mm Hg. Auf dieser Leistungshöhe kann sich aber das doch schon übermüdete Herz nur ganz kurze Zeit halten, dann sinken alle Functionen wieder ab und spontan greift eine Verlangsamung des Pulses bei zunehmendem Pulsvolumen Platz. Es wird jetzt versucht, durch Verminderung des Zuflusses dem Herzen aufzuhelfen; die bisher unverändert gebliebene Klemme des Venenzuflusses wird unter Beibehaltung des Druckes von 40 mm Aq. 4 Uhr 28 zuerst nahezu geschlossen und dann allmählich bis 4 Uhr 33 so weit wieder geöffnet, dass die Pulszahl die Norm von 35 wieder erreicht. Auf diese neue, dem Ermüdungszustande des Herzens angepasste Einstellung des Zuflusses hin, ist nun das Herz wieder in der Lage, gleichmässig $\frac{3}{4}$ Stunden weiter zu arbeiten, freilich unter langsamem Absinken aller Werthe, wie wir dies auch bei dem ersten Normalversuch sahen. Als zum Schluss nochmals der venöse Zufluss und Druck erhöht wird, sehen wir auch jetzt sofort wieder das ausgesprochene Ansteigen des Pulsvolumens und Absinken der Pulszahl eintreten. Bei dem zweiten, in gleicher Weise ausgeführten Versuche konnte unter dem Einfluss der arteriellen und venösen Drucksteigerung durchaus derselbe Verlauf der Erscheinungen beobachtet werden.

Beide Versuche zeigten in übereinstimmender Weise den grossen Einfluss, den die Veränderungen des venösen Zuflusses auf die

Leistungsfähigkeit des Herzens haben, und wie dieser Factor das Pulsvolumen und die Pulszahl in sehr hohem Maasse beeinflusst. Stets wurde durch Steigerung des venösen Druckes eine ausgesprochene Verlangsamung der Schlagfolge unter Volumenzunahme bedingt, die zur Herabsetzung der Arbeitsleistung führen. Dass bei dieser Verlangsamung eine Reizung des Hemmungsapparates nicht mit im Spiele ist, ersehen wir aus dem Versuch II, bei welchem durch das Eintauchen des Herzens in Atropinlösung, von 3 Uhr 26 bis 3 Uhr 47 und um 5 Uhr 37, die Pulszahl nicht vermehrt wurde.

Diese langsamere Schlagfolge ist eben allem Anscheine nach die Folge davon, dass dem Muskel in seiner Diastole die für seine Restitution nöthige Ruhepause durch die Dehnung verkürzt wird, so dass er das für die Arbeit nöthige Energiematerial in der normalen Zeit nicht mehr disponibel zu machen vermag. Dass neben der Ermüdung des Muskels in den Versuchen noch andere Momente mitgewirkt haben können, ist nicht ausgeschlossen. Welcher Art diese aber sind, lässt sich aus den wenigen Versuchen, die zunächst nur zur Orientirung angestellt wurden, nicht ersehen. Immerhin dürften diese Versuche doch zeigen, dass die Methode zu Untersuchungen am Herzen nach verschiedenen Richtungen hin sich mit Nutzen verwerthen lässt, zumal, wenn man die hier, hinsichtlich des Einflusses des Venendruckes, gefundenen Thatsachen berücksichtigt und für eine gute Einstellung des Zuflusses der Nährlösung Sorge trägt, womöglich unter Erhaltung des Pericards, das der Dehnung des Herzens sowohl des Ventrikels als des Vorhofes wie eine Ueberlastungsvorrichtung im Sinne einer Arretirung durch Begrenzung der Volumenzunahme entgegenwirkt.

XXI.

Aus dem pharmakologischen Institut zu Heidelberg.

Ueber Diurese.

II. Mittheilung: Vergleich der diuretischen Wirksamkeit isotonischer Salzlösungen.

Von

Dr. R. Magnus,

Assistenten des Instituts.

(Mit 8 Curven im Text.)

I. Einleitung.

Wie durch die Arbeiten von v. Limbeck¹⁾, Heidenhain²⁾, Münzer³⁾ festgestellt worden ist, rufen Lösungen verschiedener Salze von gleichem Procentgehalt bei intravenöser Infusion nicht die gleiche Diurese hervor. Diese erreicht um so höhere Werthe, je niedriger das Moleculargewicht des betreffenden Salzes ist. Es nimmt also mit steigender molecularer Concentration⁴⁾ der Infusionsflüssigkeit ihre diuretische Wirkung zu. Sicher gilt dieses Gesetz für die Natronsalze einbasischer Säuren (Münzer). Das Gleiche haben kürzlich Hédon und Arrous⁵⁾ für die verschiedenen Zuckerarten gezeigt. In 25 procent. Lösung wirkten die Zuckerarten mit grossem Molekül viel weniger harntreibend als Pentosen und Hexosen.

Erweist sich also die Diurese abhängig von „colligativen“ Eigenschaften der betreffenden Salzlösungen (molekularer Concentration, Wasseranziehungsvermögen, osmotischer Druck), so entstehen zwei Fragen:

1. Wie ist dieser Zusammenhang zu erklären?
2. Ist die molekulare Concentration der einzige Factor, von dem die diuretische Kraft einer Salzlösung abhängt?

1) v. Limbeck, Archiv f. experiment. Pathol. u. Pharmacol. Bd. XXV. S. 86. 1888.

2) Heidenhain, Pflüger's Archiv Bd. II. S. 269. 1891.

3) Münzer, Archiv f. experiment. Pathol. u. Pharmacol. Bd. XLI. S. 74. 1898.

4) Wenn im Folgenden von gleicher molecularer Concentration die Rede ist, so ist stets die Ionisation mit berücksichtigt. Es sind also isotonische Lösungen gemeint.

5) Hédon und Arrous, C. R. Soc. Biol. 1899. S. 579.

Was den ersten Punkt anbelangt, so habe ich in einer kürzlich erschienenen Arbeit¹⁾ gezeigt, dass man hochgradige Diuresen erzeugen kann, wenn allein der Wassergehalt des Blutes gesteigert, dagegen der Salzgehalt und der osmotische Druck vermindert ist. Im Anschluss daran war die Frage discutirt, ob die diuretische Wirksamkeit starker Salzlösungen nicht darauf beruhe, dass sie, wie zuerst von Brasol²⁾ und Klikowicz³⁾ nachgewiesen haben, einen Strom von Wasser aus den Geweben ins Blut hervorrufen. Dadurch würde der Niere ein wasserreicheres Blut geboten und auf die Blutverdünnung, nicht aber auf die Salzvermehrung antworte die Niere mit Steigerung der Harnmenge. Diese Ansicht war schon früher von Starling⁴⁾ und Cohnstein⁵⁾ vertreten. Sie erklärt hinreichend, warum mit Steigerung des wasseranziehenden Vermögens der Salzlösung ihre diuretische Wirkung steigt. Je stärker das wasseranziehende Vermögen der Salzlösung, desto mehr Wasser wird *ceteris paribus* in die Blutbahn gezogen, desto höher muss die Harnfluth schwellen⁶⁾. Gleichzeitig hatte ich aber auf einige Schwierigkeiten hingewiesen, die dieser Ansicht dadurch erwachsen, dass gegen Ende einer Salzdiurese der Parallelismus zwischen Blutverdünnung und Harnfluth aufhört, indem bald bei noch bestehender Blutverdünnung die Diurese erlischt, bald die Diurese noch andauert, obwohl keine Blutverdünnung, manchmal sogar eine Bluteindickung besteht.

Eine experimentelle Untersuchung dieser Fragen ist das Thema vorliegender Arbeit. Ist die Anschauung richtig, dass Salzlösungen nur deshalb diuretisch wirken, weil sie Blutverdünnung hervorrufen, so müssen Lösungen, welche gleiche Blutverdünnung erzeugen, auch gleiche Diurese bewirken.

Um möglichst günstige Bedingungen für den Eintritt gleicher Blutverdünnung bei Anwendung verschiedener Salze zu schaffen, wurden den Versuchsthieren gleichlange relativ gleiche Mengen miteinander isotonischer Lösungen der zu vergleichenden Salze intravenös eingeführt. Dabei waren folgende Resultate möglich:

1) Archiv f. experiment. Pathol. u. Pharmakol. Bd. XLIV. S. 101. 1900. Im Folgenden als „I. Mittheilung“ bezeichnet.

2) von Brasol, Archiv f. (Anat.) u. Physiol. 1884. S. 210.

3) Klikowicz, Ebenda 1886. S. 518.

4) Starling, Journal of Physiology Vol. XXIV. S. 317. 1899.

5) Cohnstein, Pflüger's Archiv Bd. LXII. S. 73. 1895.

6) Auf die event. verschiedene Durchgängigkeit der Capillarwände für die einzelnen Salze ist hierbei zunächst keine Rücksicht genommen.

1. Die verglichenen Salzlösungen bewirken gleichgrosse Diuresen.
2. Sie rufen verschiedene Harnfluth hervor. Dies kann bedingt sein a) dadurch, dass auch die Blutverdünnung eine verschiedene ist, b) oder die Blutverdünnung ist die gleiche, die Diurese aber trotzdem verschieden gross.

Eine Untersuchung in der angegebenen Richtung liess noch die Beantwortung der zweiten obigen Frage erwarten. Ist nämlich die molekulare Concentration der Einlaufsflüssigkeit nicht der einzige Factor, von dem die Grösse der erzeugten Diurese abhängt, so mussten diese anderen mitbestimmenden Einflüsse dann am deutlichsten hervortreten, wenn man die Salzwirkungen unter den sonst gleichbleibenden Bedingungen isotonischer Lösungen untersuchte. So war zu hoffen, dass sich ein besserer Einblick als bisher in das Zustandekommen der Diurese gewinnen liess.

Ausführliche Untersuchungen, die sich mit der diuretischen Wirksamkeit unter sich isotonischer Salzlösungen befassen, liegen bislang nicht vor. v. Limbeck berührt diesen Punkt nur kurz am Ende der erwähnten Abhandlung. Er stellte sich nach Hamburger's Blutkörperchenmethode Salzlösungen dar, die dem Blute isotonisch waren. Er sagt: „Es hat sich herausgestellt, dass intravenöse Injection isotonischer Lösung der verschiedensten Salze eine sehr geringe, nahezu gleiche Harnausscheidung einleiteten (dies gilt von Bromid, Jodid, Sulfat, Nitrat, Chlorat, Acetat, Phosphat und Tartrat), dass nur das Chlorid, entsprechend seiner Eigenschaft als physiologisches Salz, καὶ ἔξοχῶς eine auffällige Steigerung der Secretion auslöste.“ Nähere Angaben über diese Versuche, die nur als vorläufige bezeichnet werden, fehlen. — Ferner geben Hédon und Arrous an, dass 25 procent. Lösungen isomerer Zuckerarten, die also isotonisch sind, nicht genau die gleiche Diurese hervorriefen. Sie führen diese Erscheinung darauf zurück, dass von den verschiedenen Zuckern im Körper während der Versuchszeit nicht die gleichen Mengen zerstört würden. Weitere Angaben konnte ich in der Litteratur nicht auffinden.

2. Versuche.

Es erschien von Vortheil, nicht eine grosse Menge der verschiedensten Salze vergleichend zu untersuchen, sondern nur zwei einander gegenüber zu stellen, diese dafür aber an zahlreichen Versuchsthieren und von verschiedenen Gesichtspunkten aus zu verwerthen. Gewählt wurden hierzu das Kochsalz und das Glaubersalz, für welche beide v. Limbeck und Münzer starke diuretische Wirkungen festgestellt hatten. Für NaCl lag die Angabe v. Limbeck's

vor, dass es am stärksten von allen Salzen wirke, was auch Münzer bestätigt hat. Mit dem Kochsalz gerade das Glaubersalz zu vergleichen, dazu veranlasste die merkwürdige Angabe Münzer's, dass Na_2SO_4 zwar weniger diuretisch wie NaCl wirke, statt dessen aber das harnfähigere sei, da von der eingeführten Salzmenge ein grösserer Bruchtheil bei Glaubersalz als bei Kochsalz in den Harn gehe. Weiter schienen NaCl und Na_2SO_4 am ersten Unterschiede zu versprechen, da durch die Untersuchungen über ihre Resorbirbarkeit im Darm festgestellt ist, dass sie sich wenigstens hierbei stark verschieden verhalten.

Als Einlaufsflüssigkeit diene einerseits eine Kochsalzlösung von 4,90 Proc., deren Gehalt durch Titration bestimmt wurde. Nach dieser wurde eine ihr isotonische Glaubersalzlösung hergestellt. Hierzu wurde jedoch nicht die Methode der Gefrierpunktserniedrigung, bezw. der Beckmann'sche Apparat benutzt. Mittels desselben hätte man 2 Lösungen erhalten, die im Glase isotonisch sind, jedoch, wenn sie langsam ins Blut fliessen, dort stark verdünnt werden, dabei verschieden starke Dissociation erleiden und alsbald von einander verschieden werden. Vielmehr schien es richtiger, die Isotonie bei grösserer Verdünnung festzustellen. Dazu ist die Methode Hamburger's geeignet. Diese bestimmt die Isotonie durch Ermittlung der Concentration, bei der gerade der rothe Blutfarbstoff aus zugesetzten Erythrocyten austritt. Erstens wird hierbei die gleiche osmotische Spannung für Verdünnungen ermittelt, welche denen sehr viel näher kommen, die die betreffenden Infusionsflüssigkeiten im Körper erleiden, und zweitens dienen als Reagens thierische Zellen, so dass gleich nach diesen die Isotonie bestimmt werden konnte. Es fand sich, dass nach Hamburger's Methode unter Benutzung von Ochsenblut einer 4,90 procent. NaCl -Lösung isotonisch war eine Na_2SO_4 -Lösung von

7,853.

7,851

im Mittel: 7,852 Proc., auf wasserfreies Salz berechnet. Beide Lösungen wurden vor Beginn der Versuche in genügender Menge hergestellt, so dass der erste Vorrath für alle Experimente ausreichte, und die Flüssigkeiten in Flaschen mit gut eingeschliffenen Stopfen aufbewahrt.

A. Vergleichend diuretische Versuche.

Diese erste Versuchsreihe bezweckte an einer Anzahl von Kaninchen festzustellen, ob überhaupt Unterschiede in der diuretischen

Wirksamkeit der beiden Salzlösungen vorhanden sind. Gleichheit der Versuchsbedingung schien hier erstes Erforderniss. Deshalb wurden die Thiere nach dem Vorschlage v. Limbeck's auf möglichst gleichen und niedrigen Wassergehalt gebracht, indem jedes in einem besonderen Käfig isolirt wurde, zweimal 24 Stunden hungerte und durstete, am dritten und vierten Tage je 30 g pro Kilogramm trocknen Hafers ohne Wasser erhielten und am fünften Tage zum Versuch benutzt wurden. Hierdurch wird, wie der genannte Autor ausführte, ein wenigstens annähernd gleicher Wasserbestand des Körpers erzielt. Und nur unter dieser Vorbedingung lassen sich überhaupt Vergleiche zwischen verschiedenen Thieren anstellen. In der That gelingt es auf diese Weise, die normale Harnausscheidung so herabzudrücken, dass nur $0-1\frac{1}{2}$ Tropfen in 10 Minuten secernirt werden. Auf diese niedrigen Werthe setzt sich die später eingeleitete Diurese mit deutlich abgesetzten, verhältnissmässig constanten Werthen auf.

Dem so vorbereiteten Kaninchen wurden dann Glaskanülen in beide Ureteren gebunden, aus denen der Harn in ein vorgelegtes Schälchen tropfte, welches, um Verdunstung zu vermeiden, mit einem Uhrglas bedeckt war. Die Normalsecretion wurde mindestens 10 Minuten lang bestimmt. Sie hielt sich stets in den oben angegebenen niedrigen Werthen. Darauf lief in allen Versuchen genau 50 Minuten lang eine der beiden Salzlösungen bei Körpertemperatur in die Vena jugularis ein, mit einer Einlaufgeschwindigkeit von 0,5 ccm pro Minute und Kilogramm des Thieres, so dass im ganzen 25 ccm pro Kilogramm infundirt wurden. Die Geschwindigkeit wurde durch eine Schraubklemme regulirt und auf Constanz der Einlaufsmenge und -Geschwindigkeit besondere Sorgfalt verwandt. Inzwischen war der producirte Harn von 10 zu 10 Minuten gemessen und der Verlauf der Diurese noch 3 Stunden lang nach Beendigung des Einlaufs weiter verfolgt. Der Urin wurde in 2 Portionen vereinigt, die erste enthielt die während der Infusion, die zweite die nachher secernirte Menge. Hierin wurde später der NaCl-, bezw. Na_2SO_4 -Gehalt bestimmt. Vor Beginn des Einlaufs, am Schluss der Infusion und bei Beendigung des ganzen Versuches wurde je ein Blutstropfen aus der Carotis entnommen und für die Hämometerbestimmung nach Miescher benützt (vgl. unten S. 408).

Der Erfolg der Infusion war der, dass in allen Fällen eine deutliche Diurese auftrat. Dieselbe stieg während des Einlaufs an und ging nach dem Aufhören desselben anfangs schnell, später allmählicher zurück. Nach 4 Stunden (der Versuchsdauer) war sie bis oder fast bis zur Norm zurückgekehrt.

Die folgende Tabelle giebt an, wieviel in jedem einzelnen Versuche an Wasser und Salz ausgeschieden wurde, und zwar im Procent der eingelaufenen Menge. Da pro Kilogramm Thier stets das gleiche Quantum einlief, so sind diese Diuresenwerthe direct vergleichbar. In den ersten beiden Spalten ist die Ausscheidung während des Einlaufes (also der ersten 50 Minuten), in den letzten beiden die Ausscheidung während des ganzen Versuches angegeben.

TABELLE I.

Nummer	Gewicht	Es wurden ausgeschieden :			
		während des Einlaufes:		während des ganzen Versuches:	
		H ₂ O	Salz	H ₂ O	Salz
Kochsalz.					
5	1640	67 Proc.	22 Proc.	97 Proc.	36 Proc.
6	1735	97 "	19 "	176 "	35 "
7	1600	33 "	—	50 "	13 "
8	1160	57 "	—	93 "	31 "
9	1850	122 "	29 "	167 "	43 "
10	1840	125 "	27 "	184 "	43 "
19	1400	93 "	—	149 "	44 "
Mittel:		85 Proc.	—	131 Proc.	35 "
Glaubersalz.					
11	1470	73 Proc.	25 Proc.	169 Proc.	64 Proc.
12	1620	162 "	24 "	210 "	46 "
14	2150	104 "	27 "	210 "	64 "
15	1920	182 "	34 "	277 "	65 "
16	1300	151 "	37 "	233 "	71 "
18	1450	164 "	30 "	254 "	55 "
Mittel:		139 Proc.	29,5 Proc.	226 Proc.	61 Proc.
		I	II	III	IV

Das Resultat ist unzweideutig. Lässt man bei Kaninchen in gleicher Zeit gleiche Mengen isotonischer Lösungen von Kochsalz und Glaubersalz einlaufen, so erhält man nach Glaubersalz bedeutend stärkere Diuresen, als nach Kochsalz. Unter den oben geschilderten Versuchsbedingungen waren nach Schluss des Einlaufes ausgeschieden in den Kochsalzversuchen 33—125 Proc., im Mittel 85 Proc. des Einlaufwassers und 19—29 Proc. des eingeführten Salzes. In den Glaubersalzversuchen 73—182 Proc., im Mittel 139 Proc. des Einlaufwassers und 24—37 Proc., im Mittel 29,5 Proc. des eingeführten Salzes. Im Verlauf des ganzen Versuches (4 Stunden) wurden in

den Kochsalzversuchen 50—184 Proc., im Mittel 131 Proc. des Wassers und 13—44 Proc., im Mittel 35 Proc. des Salzes; in den Glaubersalzversuchen 169—277 Proc., im Mittel 226 Proc. des Wassers, und 46—71 Proc., im Mittel 61 Proc. des Salzes ausgeschieden. Die Glaubersalzdiurese ist also fast doppelt so stark, wie die Kochsalzdiurese. Man kann dabei nicht sagen, dass das Kochsalz diuretischer wirke, während das Glaubersalz harnfähiger sei. Vielmehr ist Glaubersalz sowohl harnfähiger, als auch diuretisch wirksamer. Diese Unterschiede werden bei näherer Betrachtung noch deutlicher. Bei Schluss der Infusion (Col. I) ist in den Kochsalzversuchen bis auf 2 Fälle (9 und 10) noch nicht so viel Wasser ausgeschieden, wie eingelaufen ist. Dagegen beträgt bis zu diesem Zeitpunkt die Glaubersalzdiurese mit Ausnahme eines Versuches (11) schon mehr als 100 Proc. der Einlaufmenge. Ja, in einzelnen Kochsalzversuchen (5, 7 und 8) blieb die während des ganzen Versuches ausgeschiedene Harnmenge hinter der Einlaufmenge zurück. Auf der anderen Seite sieht man, dass in den Na_2SO_4 -Versuchen die Gesamtharnmenge in 5 von 6 Fällen mehr als das Doppelte des infundirten betrug.

Zwischen der Menge des ausgeschiedenen Salzes (35 und 61 Proc.) und Wassers (131 und 226 Proc. lassen die Mittelzahlen interessante Beziehungen erkennen. Es ist nämlich in beiden Fällen das Verhältniss von Salz und Wasser ungefähr das Gleiche:

$$131 : 35 = 226 : 60,4 \text{ (statt 61).}$$

Das heisst: Bei Einfuhr isotonischer Lösungen scheidet die Niere Salz und Wasser in ungefähr gleichem Verhältniss ab, je mehr Salz, desto mehr Wasser. Je harnfähiger ein Salz ist, desto mehr Wasser wird zugleich mit ihm ausgeschieden. Dasselbe Resultat ergibt sich, wenn man die Concentrationen der Harnen an den betreffenden Salzen miteinander vergleicht.

Die Kochsalzconcentrationen waren:

Versuchs-Nr.	5	6	7	8	9	10	19
Concentration	1,84	1,04	1,25	1,63	1,26	1,13	1,43
Im Mittel 1,37 Proc. ¹⁾							

Die Glaubersalzconcentrationen:

Versuchs-Nr.	11	12	14	15	16	18
Concentration	2,98	1,73	2,38	1,83	2,39	1,72
Im Mittel 2,17 Proc. ¹⁾						

1) Der höchste Procentgehalt einer Einzelportion an Kochsalz betrug 2,40 Proc. (Versuch 5), an Glaubersalz 3,27 Proc. (Versuch 16), also noch höhere Werthe, als Münzer (a. a. O. S. 89) fand.

Nun zeigt sich, dass einer Kochsalzlösung von 1,37 Proc. eine Glaubersalzlösung von 2,17 Proc. ungefähr isotonisch ist. (Nach meinen Bestimmungen müsste die Na_2SO_4 -Lösung 2,17 Proc., nach den Köppe's¹⁾ 2,16 Proc. enthalten).

Es kann natürlich nur ein Zufall sein, dass diese Mittelzahlen aus je 6 bezw. 7 Versuchen so ausgezeichnet zu den angeführten Proportionen stimmen. Jedenfalls deuten sie aber in der angegebenen Richtung. Diese Abhängigkeit der Harnmenge von der ausgeschiedenen Salzmenge bei Infusion isotonischer Lösungen würde ein sehr interessantes Licht auf die Vorgänge bei der Diurese werfen. Doch kann man sie nur als allgemeine Regel aufstellen. In den Einzelversuchen treten immerhin deutliche Abweichungen bis zu 10 Proc. nach oben oder unten auf. Das lehren aber jedenfalls die Mittelzahlen, dass es nicht angängig ist, bei der Salzdiurese die Ausscheidung der Wassermenge unabhängig von den ausgeschiedenen Salzmenge zu betrachten, sondern dass beide in einer gewissen Beziehung zu einander stehen. Welcher Art diese sind, darauf kann erst am Schlusse dieser Arbeit eingegangen werden.

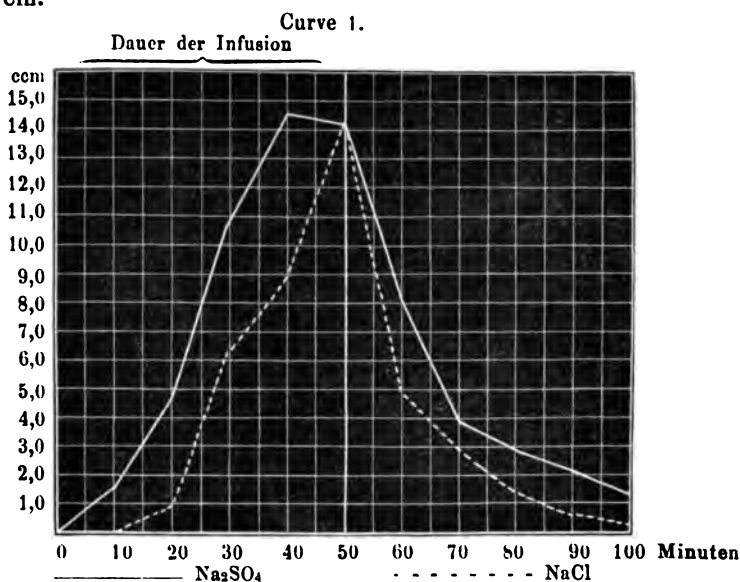
Was den Verlauf der Diurese nach beiden Salzen anbetrifft, so steigt die Glaubersalzdiurese rascher an, erreicht manchmal schon vor Ende des Einlaufs ihren höchsten Werth und sinkt nach Schluss der Infusion langsamer ab als die Kochsalzdiurese. Diese erhebt sich erst später, erreicht ihre höchsten Werthe erst am Schlusse des Einlaufs und sinkt darnach oft rapide ab. So wird die Kochsalzcurve viel spitzer, als die für Glaubersalz. Als Beispiel dienen hier zwei Curven von Versuch 9 (NaCl) und 15 (Na_2SO_4), welche diese Unterschiede gut hervortreten lassen, weil bei ihnen die maximale Ausscheidung in den letzten 10 Minuten des Einlaufs, pro Körperkilo berechnet, ungefähr die gleiche war. Die Gesamtausscheidung betrug in dem ersten Falle 167, im zweiten 277 Proc. der Einlaufsmenge. (S. Curve 1 auf folgender Seite.)

Der Harn war in allen Fällen zuckerhaltig mit Ausnahme von Versuch 8. Es ist dieses die von Bock u. Hoffmann²⁾ beschriebene Glykosurie nach Infusion von Salzlösungen. Eiweiss fand sich manchmal in geringen Spuren, vermuthlich immer bedingt durch geringe Blutbeimengungen, welche sich nach Einführung von Ureterenkantülen nicht stets vermeiden lassen. Der Allgemeinzustand der Thiere war während der Dauer der Versuche ein guter. Nach grossen Wasserverlusten durch die Diurese liess sich die von Münzer (a. a. O.)

1) Köppe, Archiv f. (Anat. u.) Physiol. 1895. S. 171.

2) Bock und Hoffmann, Archiv f. Anat. u. Physiol. 1871. S. 550.

beschriebene Steigerung der Reflexerregbarkeit bemerken. Doch kam es nie zu Krampfanfällen. In allen Versuchen war die Niere das einzige Organ der Wasserausscheidung. Nur in einem Versuche (Nr. 9 Kochsalzinfusion) trat 20 Minuten nach Schluss des Einlaufs diarrhöische Stuhlentleerung auf. Speichelfluss stellte sich bei keinem Thiere ein.



Wie später näher auseinander gesetzt wird, wurden zum Studium der Salzvertheilung im Körper Parallelversuche mit beiden Salzen auch an Hunden durchgeführt. Die nähere Versuchsanordnung wird an der betreffenden Stelle geschildert werden; sie war im Princip die gleiche, nur dass die Einlaufgeschwindigkeit 0,2 ccm pro Minute und Kilogramm betrug. Hier soll nur angeführt werden, wie sich bei den Hunden die Diurese, die Ausscheidung von Wasser und Salz gestaltet. Es ergaben sich im Ganzen die gleichen Resultate, wie am Kaninchen. Die folgende Tabelle II giebt die näheren Daten.

TABELLE II.

Nummer	Gewicht	Während des Einlaufs		Während des ganzen Versuches	
		H ₂ O	Salz	H ₂ O	Salz
Kochsalz.					
1	5900	63	17	111	32
3	8900	73	18	172	42
5	7900	22	5	95	17
Mittel:		53	13	126	30

Nummer	Gewicht	Während des Einlaufs		Während des ganzen Versuches	
		H ₂ O	Salz	H ₂ O	Salz
Glaubersalz					
2	5200	129	48	217	92
4	8400	125	34	225	91
6	7900	118	37	233	89
Mittel:		124	40	225	91
		I	II	III	IV

Das Ergebniss zeigt fast noch schlagender, dass das Glaubersalz viel stärker diuretisch wirkt, als das Kochsalz. Bis zum Schluss des Einlaufs (50 Minuten) sind in den Kochsalzversuchen 22 bis 73 Proc. des eingeführten Wassers (Mittel 53 Proc.) und 5—18 Proc. des Salzes (Mittel 13 Proc.) ausgeschieden. In den Glaubersalzversuchen haben 118—129 Proc. des Wassers (Mittel 124 Proc.) und 34—48 Proc. des Salzes (Mittel 40 Proc.) den Körper verlassen. Bei NaCl-Infusion blieb also die Ausfuhr hinter der Einfuhr zurück, nach Glaubersalz trat das umgekehrte Verhalten ein. Während des ganzen Versuchs, also in 4 Stunden wurden nach NaCl-Infusion 95—172 Proc. des Wassers (Mittel 126 Proc.) und 17—42 Proc. des Salzes (Mittel 30 Proc.) ausgeführt. Nach Glaubersalzinfusion 217—233 Proc. des Wassers (Mittel 225 Proc.) und 89—92 Proc. des Salzes (Mittel 91 Proc.). Also auch beim Hund ist die Glaubersalzdurese fast doppelt so stark, wie die NaCl-Diurese. Auch die Ausfuhr des Salzes ist bei Na₂SO₄ viel grösser als bei NaCl.

Der Vergleich von Hund und Kaninchen ergibt, dass die Wasserausscheidung ungefähr die gleiche ist: im Mittel 131 Proc. beim Kaninchen, 126 Proc. beim Hund nach Kochsalz; und 226 Proc. beim Kaninchen, 225 Proc. beim Hund nach Glaubersalz. Auch vom eingeführten Kochsalz scheiden beide Thiere während der Diurese ungefähr das Gleiche (ca. $\frac{1}{3}$ der eingeführten Salzmenge) aus: Kaninchen 35 Proc., Hunde 30 Proc. Unterschiede zeigen sich nur im Verhalten gegen Glaubersalz. Am Schluss der Diurese haben die Kaninchen erst 61 Proc. (46—71 Proc.) des Salzes ausgeharnet, Hunde dagegen schon 91 Proc. (89—92 Proc.). — Nach Schluss der Diurese sind bei beiden Thieren also noch ca. $\frac{2}{3}$ des Kochsalzes im Körper. Vom Glaubersalz ist beim Kaninchen über $\frac{1}{3}$ noch der Ausscheidung entgangen, bei Hunden ist nur der kleine Betrag von $\frac{1}{10}$ des zugeführten Salzes im Körper zurückgeblieben. Das Glaubersalz scheint also beim Hunde noch harnfähiger zu sein als beim Kaninchen.

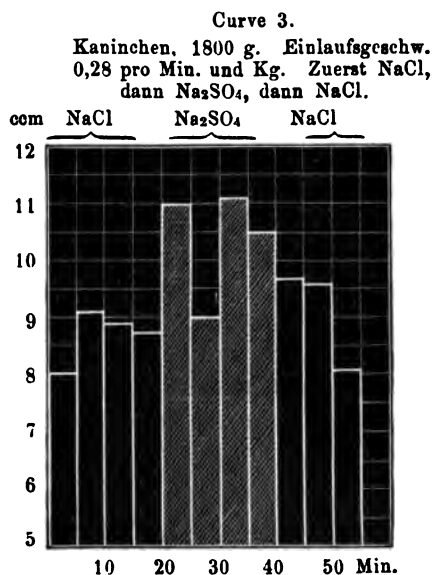
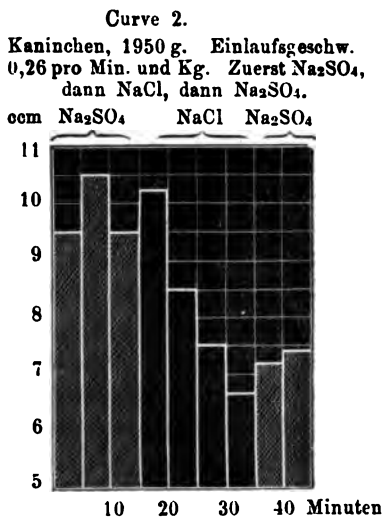
Die so deutliche Beziehung, die beim Kaninchen zwischen ausgeschiedener Salz- und Wassermenge sich ergab, ist beim Hunde

nicht so ausgesprochen. Der Glaubersalzharz ist relativ salzreicher, als der Kochsalzharz. Vielleicht ist die Zahl der Versuche am Hund eine zu geringe, vielleicht stand bei den Thieren, welche 4 Tage gehungert hatten, eine so grosse Wassermenge (ca. 382 Proc. des Einlaufwassers) nicht zur Verfügung, da wir wissen, wie empfindlich Hunde gegen Wasserentziehung sind.

Die mittlere Salzconcentration des Harnes betrug nach NaCl : 1,17 Proc., nach Na_2SO_4 : 3,00 Proc. Die grössten beobachteten Concentrationen betragen 1,63 Proc. NaCl und 3,87 Proc. Na_2SO_4 . Eiweiss fehlte in allen Fällen, Zucker wurde nach Glaubersalz stets, nach Kochsalz nur einmal beobachtet.

Die bisher beschriebenen Versuche waren in der Weise angestellt, dass Thieren, welche auf gleiche Weise vorbereitet waren, gleiche Mengen Salzlösung mit gleicher Geschwindigkeit infundirt wurden. Hierbei erhielt ein und dasselbe Thier immer nur eine der beiden Salzlösungen. Die genügend grosse Zahl von Einzelversuchen sichert das Resultat. Immer schien es wünschenswerth und zugleich demonstrabler zu sein, die Verschiedenheit beider Salze an ein und demselben Thier zeigen zu können. Schon Heidenhain (a. a. O.) hat die verschieden stark lymph- und harntreibende Wirkung gleichconcentrirter (nicht isotonischer) Lösungen von NaCl und NaI an einem Hunde nachgewiesen, indem er beide nacheinander, jedes mit einer einmaligen kurzen Injection, einführte. Ich bediente mich im Wesentlichen einer Versuchsanordnung, die Herr Dr. E. Rost am k. Gesundheitsamt in Berlin zur systematischen Untersuchung der Salze auf ihren diuretischen Effect angewandt hat und über die er demnächst an anderer Stelle ausführlich berichten wird. Kaninchen welche nicht gehungert hatten, dienten zum Versuche, da hier die Nothwendigkeit, verschiedene Thiere auf gleichen Wasserstand zu bringen, fortfiel. In die Vena jugularis war eine Canüle eingebunden, welche durch ein kurzes T-Rohr und kurze Schlauchverbindungen mit 2 Burettten in Verbindung stand. Die eine enthielt NaCl-Lösung, die andere Na_2SO_4 . Zuerst lief die eine der beiden Salzlösungen mit constanter Geschwindigkeit ein. Sobald die Diurese eine gleichmässige geworden war, wurde die erste Burette geschlossen und die zweite geöffnet. War hiernach die Diurese deutlich geändert, so wurde wieder die erste Salzlösung infundirt, worauf die Harnfluth sich wieder dem alten Werth näherte. Diese Versuche sind insofern complicirter, als bei der Zufuhr des zweiten Salzes noch ein beträchtlicher Theil des ersten im Blute kreist, also

die Wirkung nicht die reine Wirkung eines einzelnen Salzes ist. Doch sind die Ausschläge so deutlich, dass an ihrer Beweiskraft nicht gezweifelt werden kann. Das zeigen die folgenden Diagramme, welche die Harnmengen in je 5 Minuten angeben. Die Glaubersalzperioden sind schraffirt gezeichnet:



Man sieht, dass in dem ersten Versuch (Fig. 2) während einer auf Glaubersalz folgenden NaCl -Zufuhr die Diurese (nachdem in den ersten 5 Minuten der Zwischenperiode, in welcher erst alles Na_2SO_4 aus dem T-Rohr und den Schlauchstücken verdrängt werden muss, die Harnmenge noch hoch bleibt) alsbald absinkt, um nach abermaliger Na_2SO_4 -Infusion wieder zu steigen. — Im zweiten Versuche erfolgt bei der auf einer constanten NaCl -Diurese folgenden Zufuhr der isotonischen Na_2SO_4 -Lösung sofort ein Ansteigen der Harnfluth, die auf abermalige Kochsalzzufuhr schnell wieder absinkt. Es lässt sich also auch am selben Thier der Vergleich beider Salzlösungen durchführen mit dem klaren Ergebniss, dass Glaubersalz stärker diuretisch wirkt als Kochsalz.

Es konnte in diesem ersten Abschnitt gezeigt werden, dass isotonische Lösungen verschiedener Salze (NaCl und Na_2SO_4) unter sonst ganz gleichen Bedingungen bei intravenöser Einfuhr verschiedene diuretische Wirkung haben, dass bei dem stärker wirksamen,

dem Glaubersalz in der Zeiteinheit nicht nur die Wasserausscheidung, sondern auch die Salzausfuhr eine grössere ist, dass, wenigstens beim Kaninchen, beide Salze im Allgemeinen in nahezu gleichem Proc.-Verhältniss zur Wassermenge producirt werden, dass vom Glaubersalz am Schluss der Diurese ein kleinerer Bruchtheil im Körper zurückbleibt als beim Kochsalz, und dass dieser Bruchtheil beim Hunde kleiner ist als beim Kaninchen.

In der Einleitung war die Frage aufgeworfen, ob die diuretische Wirkung starker Salzlösungen allein zu erklären sei aus der That-
sache, dass diese Lösungen einen Strom von Wasser aus den Geweben ins Blut hervorrufen, also Blutverdünnung, hydrämische Plethora erzeugen. Es musste sich daraus die Frage ergeben: Beruht die stärkere Wirkung des Glaubersalzes darauf, dass es stärkere Blutverdünnung hervorruft als das Kochsalz? Oder aber, ist die Blutverdünnung in beiden Fällen die gleiche, und trotzdem die diuretische Wirksamkeit verschieden? Die Beantwortung dieser Frage musste zugleich die Entscheidung liefern, ob wirklich die hydrämische Plethora der wichtigste oder einzigste Faktor für die Salzdiurese ist. Ihr ist der folgende Abschnitt gewidmet.

B. Die Blutverdünnung während der Diurese.

Wie schon oben erwähnt ist, wurde den Kaninchen und ebenso den Hunden dreimal je ein Tropfen Blut zur Hämoglobinbestimmung entnommen, und zwar vor Beginn des Einlaufs, unmittelbar nach Schluss desselben und am Schluss des ganzen Versuches, also nach 4 Stunden. Diese Bestimmung diente dazu, die Veränderungen des Wassergehaltes im Blute zu berechnen. Um eine etwaige Blutverdünnung im Blute nachweisen zu können, muss man von einem Blutbestandtheil ausgehen, der während des ganzen Versuches die Blutbahn nicht in nachweisbaren Mengen verlässt. Dieses sind, wie schon in der „I. Mittheilung“ ausführlich begründet wurde, weder der Gesammttrockengehalt des Blutes, noch sein Eiweissgehalt, sondern allein die Erythrocyten, bezw. der in ihnen enthaltene Blutfarbstoff. Ist nun z. B. der Hämoglobingehalt des Blutes vor dem Einlauf 20 Proc., nach Schluss desselben 10 Proc., so muss, da sich die absolute Menge Blutfarbstoff in der Gefässbahn nicht geändert hat, das Blut um das Doppelte verdünnt worden sein. Die Blutverdünnung beträgt 100:200. Der Kürze wegen sei im Folgenden eine Blutverdünnung, bei der dieselbe Menge Hämoglobin, die früher in 100 Theilen Blut enthalten war, nun zum Beispiel in 116 Theilen

Blut sich befindet, als Blutverdünnung 116 bezeichnet. Es sind dann je 100 Theile Blut auf 116 Theile verdünnt worden.

Will man hieraus die absoluten bewegten Wassermengen berechnen, so muss man eine Annahme einführen, die Schätzung der Blutmenge des Thieres vor dem Versuch. Dieselbe wird im Folgenden zu 7 Proc. des Körpergewichts angenommen. (Die Begründung hierfür sowie die ausführliche Darlegung der ganzen Berechnungsweise ist bereits eingehend in der „I. Mittheilung“ gegeben, so dass hier darauf verwiesen werden kann, a. a. O. S. 73—81. Beträgt z. B. die ursprüngliche Blutmenge 300, die Blutverdünnung 125, so sind aus je 100 Blut I nunmehr 125 Blut II geworden, also aus 300 Blut I jetzt 375 Blut II. Die Wasserzunahme des Blutes beträgt demnach 75 ccm. Da die Ausscheidungen bekannt sind, so lässt sich auch der Wasseraustausch zwischen Blut und Gewebe unmittelbar berechnen. Das Resultat dieser Auswerthungen giebt für die Versuchsreihe an Kaninchen die folgende Tabelle III, für die Hundeversuche die Tabelle IV. Der Zeitpunkt der Blutentnahmen vor dem Versuch ist als Moment I, der Schluss des Einlaufs ist als Moment II, der Schluss des ganzen Versuches als Moment III bezeichnet.

TABELLE III.

Nr.	Ge- wicht	Von Moment I—II			Von Moment II—III		Ganzer Versuch	
		Diurese in Proc. des Einlaufs	Blut- ver- dünnung	Aus dem Gewebe ins Blut ccm	Blut- ver- dünnung	Aus dem Gewebe ins Blut ccm	Diurese in Proc. des Einlaufs	Gesammt- wasser- verlust der Gewebe
Kochsalz:								
5	1640	67	111	— 0,9	101	+ 0,8	97	— 0,1
6	1735	97	129	+33,5	104	+ 4,3	176	+37,8
7	1600	38	120	— 5,6	100	—14,1	50	—19,7
8	1160	57	122	+ 5,0	102	— 5,3	93	— 0,3
9	1850	122	110	+11,3	101	+20,3	167	+31,6
10	1840	125	123	+41,1	105	+ 4,5	194	+45,6
19	1400	93	110	+ 7,0	109	+19,4	149	+26,4
Mittel:		85	118		103		131	+17,3
Glaubersalz:								
11	1470	73	112	+ 3,0	85	+ 6,7	169	+ 9,7
12	1620	162	109	+35,0	96	+ 5,4	210	+40,4
14	2150	104	115	+30,5	104	+34,4	210	+64,9
15	1920	182	105	+46,1	91	+26,7	277	+72,8
16	1300	151	127	+40,7	100	+ 2,7	233	+43,4
18	1450	164	128	+51,9	101	+ 4,6	254	+56,5
Mittel:		139	116		96		226	+48
		I	II	III	IV	V	VI	VII

TABELLE IV.

Nr.	Ge- wicht	Von Moment I—II			Von Moment II—III		Ganzer Versuch	
		Diurese in Pro. des Einlaufs	Blut- ver- dünnung	Aus den Geweben ins Blut ccm	Blut- ver- dünnung	Aus den Geweben ins Blut ccm	Diurese in Pro. des Einlaufs	Gesamt- wasser- verlust der Gewebe
Kochsalz:								
1	5900	63	105	— 4	107	+ 34	111	+ 30
3	8900	73	128	+110	100	— 37	172	+ 73
5	7900	22	121	+ 47	110	+ 4	75	+ 51
Mittel:		53	118		108		126	+ 51
Glaubersalz:								
2	5200	129	154	+187	93	— 129	217	+ 57
4	8400	125	91	— 13	85	+ 76	225	+ 63
6	7900	118	115	+ 89	91	— 21	233	+ 68
Mittel:		124	121		90		225	+ 63
		I	II	III	IV	V	VI	VII

Betrachten wir zunächst das Verhalten der Blutverdünnung beim Kaninchen (Tab. III. Col. II), so sehen wir, dass auf der Höhe der Diurese, also im Moment II, in allen Fällen Blutverdünnung vorhanden ist. Diese schwankt beim Kochsalz von 110—129 und beträgt im Mittel 118, beim Glaubersalz von 105—128 und beträgt im Mittel 116. Der Mittelwerth für die Glaubersalzversuche ist also sogar etwas niedriger wie für die Kochsalzversuche. Beim Hund (Tab. IV. Col. II) beträgt die Blutverdünnung im Mittel der Kochsalzversuche 116, der Glaubersalzversuche 121. Hier ist der letztere Werth um ein kleines höher. Zieht man aus den Kaninchen- und Hundeversuchen die gemeinsame Mittelzahl, so ergibt sich für NaCl eine Blutverdünnung auf der Höhe der Diurese von 117,4, während derselbe Werth für Na₂SO₄ 117,7 beträgt.

Das heisst mit anderen Worten: Nach Einlauf isotonischer Kochsalz- und Glaubersalzlösungen tritt durchschnittlich die gleiche Blutverdünnung auf. Die verschieden grosse Diurese kann also nicht von einer Verschiedenheit der Blutverdünnung abgeleitet werden. Wir sind jetzt im Stande, die in der Einleitung aufgeworfene Frage zu beantworten: Verschiedene Salzlösungen, welche gleiche Blutverdünnung hervorrufen, können trotzdem verschieden starke Diurese bedingen. Es kann also die Blutverdünnung nicht der einzige Faktor

sein, welcher die Diurese nach Infusion starker Salzlösungen hervorruft. Vielmehr müssen noch andere Momente mitspielen.¹⁾

Ebenso wie in den in der ersten Mittheilung beschriebenen Versuchen sehen wir nun nach Schluss der Infusion die Blutverdünnung mit absinkender Diurese zurückgehen. Die Werthe, die am Schluss der Versuche gefunden wurden, giebt Col. IV. in Tab. III und IV. In den Kochsalzversuchen beträgt sie nach 4 Stunden noch 100 bis 109, im Mittel 103 bei Kaninchen, und 106 beim Hund. Es ist also nach dem Absinken der Diurese noch ein geringer Grad von Blutverdünnung vorhanden. Anders in den Glaubersalzversuchen. Beim Kaninchen sehen wir, dass in der Hälfte der Fälle, beim Hunde in allen Fällen am Schluss der Diurese das Blut nicht nur seine alte Concentration wieder erlangt hat, sondern sogar eingedickt ist. Die Mittelwerthe sind für Kaninchen 96, für Hunde 90. Hier hat also, wie das auch Starling für einige Fälle beschreibt, die Diurese die Blutverdünnung überdauert und hat zu einer Verarmung des Blutes an Wasser geführt. Dass bei Glaubersalzinfusion dieses ev. schon sehr frühe eintreten kann, zeigt der Versuch am Hund Nr. 4 (Tab. IV Col. II), bei dem eine derartige Bluteindickung bis auf 94 bereits auf der Höhe der Diurese nachweisbar war, welche sich dann bis zum Schluss des Experiments (Col. IV) bis auf 85 steigerte.

Diese Ergebnisse bekräftigen das oben erhaltene Resultat, dass die Blutverdünnung nicht das einzige Movens für die Salzdiurese sei, in erfreulicher Weise. Wir sehen, dass ein Etwas die Niere treiben muss, fort zu secerniren, wenn auch keine Blutverdünnung mehr vorhanden ist, und dass dieses Etwas nach Glaubersalzzufuhr wirksamer ist, als nach Kochsalzinfusion.

Auf welche Weise kommt nun die soeben skizzirte Blutverdünnung zu Stande? Hierüber geben die Zahlen über die Wasserbewegung zwischen Blut und Gewebe Aufschluss (Tab. III und IV, Col. III, V, VII). Das Blut hat in diesen Versuchen zwei Quellen für seinen vermehrten Wassergehalt: Erstens die Infusionsflüssigkeit und zweitens das Gewebswasser. Es kann auf zweierlei Weise Wasser abgeben, erstens durch die Nieren und zweitens wieder zurück an

1) Dass nach Einfuhr isotonischer Salzlösungen gleiche Blutverdünnung auftritt, ist zugleich der beste Beweis dafür, dass die gewählte Art, physiologisch gleichwerthige Lösungen herzustellen, die richtige war; dass man recht daran gethan hat, isotonische Lösungen zum Vergleich zu nehmen und nicht etwa Lösungen von gleichem Gehalt an Na, oder event. an Säureadikalen allein.

die Gewebe. In der I. Mittheilung ist ausführlich gezeigt worden, dass nach Einlauf verdünnter Salzlösungen (die dem Blut gegenüber iso- oder hypotonisch waren) ein Theil des Einlaufwassers die Blutverdünnung herbeiführt, ein anderer grösserer Theil schnell in den Geweben deponirt wird, von wo er dann später zum Theil in das Blut zurückfliesst, um durch die Niere ausgeschieden zu werden. Nach Einfuhr concentrirter Kochsalzlösung (35 Proc.) bezieht dagegen das Blut sein Wasser aus den Geweben und wird dadurch verdünnter. In den in der vorliegenden Arbeit geschilderten Versuchen kamen Salzlösungen in Verwendung, deren Concentration zwischen jenen beiden Extremen in der Mitte steht. Wir sehen demnach ein verschiedenes Verhalten. In der grösseren Mehrzahl der Experimente genügt auf der Höhe der Diurese (Col. III) das Infusionswasser nicht, um sowohl die Diurese als auch die Blutverdünnung zu bestreiten, es tritt demnach Wasser aus dem Gewebe in die Blutbahn (positives Vorzeichen). Bei 4 Thieren (Kaninchen 5 und 7, Hund 1 und 4) ist dagegen noch Wasser aus der Blutbahn in die Gewebe gegangen. Nach Schluss des Einlaufs wird dem Körper kein Wasser mehr von aussen zugeführt. Er verliert dagegen continuirlich Wasser durch die Niere. Dieses Wasser wird zunächst aus dem Blute entnommen, und wir sehen demnach im zweiten Theil des Versuches die Blutverdünnung zurückgehen. Ausserdem strömt aber in der Mehrzahl der Versuche Wasser aus den Geweben ins Blut nach (Col. V. positives Vorzeichen). In einer Minderzahl dagegen entledigt sich das Blut seines Wassertüberschusses nicht nur durch die Nieren, sondern auch in die Gewebe (negatives Vorzeichen). Es sind dies zwei Kaninchen (Nr. 7 und 8), bei denen die Diurese (Col. VI) eine sehr schwache, unter 100 Proc. des Einlaufs betragende ist; und ausserdem 3 Hunde (Nr. 2, 3 und 6), bei denen im ersten Theil des Versuches ein überaus reichlicher Wasserstrom aus dem Gewebe ins Blut zu dem Einlaufwasser hinzu statt hatte, dass dadurch die starke Diurese voll gedeckt werden konnte. Der Ueberschuss ging dann in die Gewebe zurück.

Col. VII giebt den Endeffect des ganzen Vorgangs, den Gesamtwasserverlust der Gewebe während des ganzen Versuches an. Nur in den 3 Kaninchenversuchen mit Kochsalz (Nr. 5, 7, 8), in denen das Harnquantum hinter der Infusionsmenge zurückblieb, haben die Gewebe kein Wasser verloren; in allen anderen Versuchen aber hat eine Austrocknung stattgefunden. Dieser Wasserverlust der Gewebe ist bei Glaubersalz grösser als bei Kochsalz, und zwar wird bei Kaninchen durch Glaubersalz eine viel stärkere

Austrocknung der Gewebe herbeigeführt als durch Kochsalz, während bei Hunden die Unterschiede nicht so beträchtlich sind, weil hier das Blut einen grösseren Theil des Wasserverlustes durch Glaubersalz bestreitet (Col. IV).

Es hat sich in diesem Abschnitt ergeben, dass unter den eingehaltenen Versuchsbedingungen isotonische Lösungen von Kochsalz und Glaubersalz gleiche Blutverdünnung hervorrufen, dass demnach die verschiedene diuretische Wirkung beider Substanzen nicht darauf beruhen kann, dass der Niere in einem Falle ein wasserreicheres Blut vorgesetzt wird als im anderen.

Das Nächstliegende war jetzt, zu untersuchen, ob, wenn auch die Wasservertheilung keine Unterschiede erkennen liess, die Vertheilung der beiden Salze im Körper nicht eine verschiedene wäre, etwa so, dass von dem eingeführten Glaubersalz ein grösserer Theil im Blute kreiste als vom Kochsalz; und dass dadurch die verschiedenen starke Diurese erklärt werden könnte.

Der Beantwortung dieser Frage dienten die im nächsten Abschnitt beschriebenen Versuche.

C. Die Salzvertheilung während der Diurese.

Die Experimente wurden an 6 Hunden angestellt, und es ist im Vorhergehenden schon mehrfach von den Ergebnissen, die an diesen Thieren betr. Diurese und Blutverdünnung gewonnen wurden, die Rede gewesen. Hier soll demnach nur noch auf die Salzvertheilung eingegangen werden.

Die Hunde hungerten und dursteten je 4 Tage vor dem Versuch, um sie auf annähernd gleichen Wasserstand zu bringen. In tiefer Morphinnarkose wurde ihnen 45 ccm Blut aus der Carotis für die Analysen entnommen und 10 Minuten lang die Normalharnsecretion aus Ureterenkanülen bestimmt. Darauf lief in die Jugularis eine der beiden Salzlösungen mit einer Einlaufgeschwindigkeit von 0,2 pro Min. und kg (statt 0,5 beim Kaninchen, da Hunde gegen derartige Eingriffe empfindlicher zu sein scheinen¹⁾ 50 Min. lang ein, also im Ganzen 10 ccm pro kg. Am Schluss des Einlaufs (Moment II) wurde ein zweiter und nach weiteren 3 Stunden (Moment III) ein dritter Aderlass von derselben Grösse gemacht. Unmittelbar vor jedem Aderlass wurde ein Tropfen Blut für die Hb-

1) Dastre und Loye, Arch. d. Phys. norm. et pathol. 1888. S. 73 und 1889. S. 253.

bestimmung entnommen. Während des ganzen Versuches wurde der Urin aufgefangen, für je 10 Min. gemessen und in zwei Portionen vereinigt, welche die vor und nach Schluss der Infusion producirten Harnmengen enthielten. Im Harn wurde der Gehalt an Kochsalz und bei den Glaubersalzversuchen auch an Na_2SO_4 bestimmt. Das Blut wurde centrifugirt und im Serum der Gehalt an Kochsalz resp. Glaubersalz sowie die Gefrierpunkterniedrigung ermittelt. Die Begründung der Versuchsanordnung, die Controllversuche über die Wirkung der Aderlässe, sowie die ganze Berechnung der relativen und absoluten Salz- und Wassermengen, die zu einer Salz und Wasserbilanz des Körpers während des Versuches führen, sind in der ersten Mittheilung so ausführlich dargestellt, dass hier darauf verwiesen werden kann (S. 71—82). Im Anhang sind die Analysenzahlen dieser Versuche tabellarisch aufgeführt. Die Berechnung dürfte danach leicht durchzuführen sein.

Zunächst zeigt sich, dass die stärkere Diurese, die nach Glaubersalz eintritt, jedenfalls nicht davon abhängig sein kann, dass der Gesamtsalzgehalt des Blutes, resp. der Gehalt an osmotisch wirksamen Molekülen und Ionen höher ist als in den Kochsalzversuchen, vielmehr ist das Gegentheil der Fall. Die folgende Tabelle V zeigt, um wieviel Grad C. der Gefrierpunkt des Blutes am Schluss des Einlaufs (II) und am Ende des Versuches (III) gegen die Norm gesunken ist.

TABELLE V.

Kochsalz			Glaubersalz		
	II	III		II	III
1	0,055	0,032	2	0,022	0,026
3	0,064	0,035	4	0,030	—0,007
5	0,063	0,050	6	0,043	0,016
Mittel:	0,061	0,040		0,033	0,012

Es zeigt sich also, dass sowohl auf der Höhe als nach Schluss der Diurese das wasseranziehende Vermögen des Blutes durch die Kochsalzinfusion in stärkerem Maassstabe heraufgesetzt wird als durch Glaubersalzeinlauf. Es findet demnach hier die stärkere (Glaubersalz)-diurese bei niedrigerem osmotischen Druck des Blutes statt. Man sieht, dass das wasseranziehende Vermögen des Blutes ohne Einfluss auf die Grösse der Harnfluth ist, wie das schon in der ersten Mittheilung hervorgehoben wurde (S. 99—101).

Wie sich das infundirte Salz im Körper vertheilt und wie sich die quantitativen Verhältnisse dabei gestalten, darüber giebt die nachstehende Tabelle Aufschluss.

TABELLE VI.

Es sind im Procent des infundirten Salzes

Nr.	Ge- wicht	Bis zu Moment II			Von Moment II—III		Im Moment III	
		im Harn ausge- schieden	im Blut	in die Gewebe getreten	im Harn ausge- schieden	noch in dieGewebe getreten	im Blut	im Körper
Kochsalz:								
1	5900	17	10	73	15	—16	11	65
3	8900	18	37	45	24	+ 3	10	58
5	7900	5	37	58	12	+ 4	21	83
Mittel:		13	29	55	17	— 3	14	70
Glaubersalz:								
2	5200	48	25	24	44	—16	0	8
4	8400	34	11	55	57	—47	1	9
6	7900	37	25	38	52	—27	0	11
Mittel:		40	21	39	51	—30	0	9
		I	II	III	IV	V	VI	VII

Aus diesen Zahlen erhellt zunächst, dass die stärkere Diurese an Glaubersalzinfusion nicht darauf beruhen kann, dass im Blut von dem Glaubersalz ein grösserer Theil kreist als vom Kochsalz. In Col. II ist angegeben, wieviel von dem im Ganzen eingeführten Salze auf der Höhe der Diurese in der Blutbahn sich befindet. In den Kochsalzversuchen sind dies 10—37 Proc., im Mittel 29 Proc., in den Glaubersalzversuchen 11—28 Proc., im Mittel 21 Proc. Es ist also von dem eingeführten NaCl ein grösserer Bruchtheil im Blut als vom Glaubersalz. Und trotzdem tritt nach Na₂SO₄ die höhere Diurese ein. Col. III zeigt, dass ein grosser Theil des eingeführten Salzes die Blutbahn verlässt und in die Gewebe tritt. Da bis Schluss des Einlaufs durch die Niere bereits mehr Glaubersalz aus dem Körper herausbefördert ist als Kochsalz (Col. I), so ist der Theil, der in die Gewebe geht, bei Kochsalz grösser (im Mittel 58 Proc.) als bei Glaubersalz (im Mittel 39 Proc. des eingeführten). Die Salzlösungen bewirken also, wie schon Klikowicz und Münzer betonten, dass Wasser in die Blutbahn tritt und dafür Salz in die Gewebe geht. Nach Schluss des Einlaufs ist das Verhalten ein verschiedenes (Col. V). In zwei Kochsalzversuchen (Nr. 3 und 5) ist auch weiterhin ein Uebertritt von Kochsalz in die Gewebe zu constatiren. In Kochsalzversuch 2 dagegen und in allen Glaubersalzversuchen ist das Gegentheil der Fall. Hier ist die Niere das einzige Organ, welches noch Salz aus der Blutbahn herausbefördert, der Salzstrom zwischen Blut und Gewebe hat sich umgekehrt, es

hat sich jetzt Salz aus dem Gewebe ins Blut zurückbewegt, um schliesslich durch die Nieren ausgeschieden zu werden.

Das Endergebniss ist bei den beiden Salzen ein verschiedenes. Am Schluss der Diurese sind in den Kochsalzversuchen im Mittel noch 70 Proc. des eingeführten Salzes im Körper (Col. VII). Davon sind 14 Proc. in der Blutbahn (Col. VI), gleichzeitig mit einer noch bestehenden Blutverdünnung von 103, und 56 Proc. in den Geweben. Es ist also über die Hälfte des überhaupt eingeführten Salzes noch in den Geweben.

Beim Glaubersalz dagegen ist der Endeffect ein anderer. Es bleibt am Schluss des Versuches weniger als $\frac{1}{10}$ der Gesamtsalzmenge im Körper, und zwar fast ausschliesslich in den Geweben, während das Blut beinahe frei davon geworden ist (Col. VI und VII).

Während also bis zur endgültigen Ausscheidung nach Kochsalzeinlauf die Gewebe für längere Zeit Salz in sich deponiren müssen, wird nach Glaubersalzzufuhr nur für wenige Stunden das Salz in die Gewebe geworfen. Dann wandert es wieder zurück ins Blut und verlässt durch die Niere den Körper.

Es zeigt sich also, dass in den beschriebenen Parallelversuchen die Niere in gleicher Zeit viel grössere Mengen Glaubersalz befördert als Kochsalz. Sie verhält sich mithin umgekehrt wie die Darmwand, welche bekanntlich Na_2SO_4 viel langsamer und weniger resorbiert als NaCl . — Die Wände der Capillaren zeigen gegenüber dem Durchtritt beider Salze keine wesentlichen Verschiedenheiten. Beide gehen sehr leicht in die Gewebe, die Blutverdünnung, welche beide Salze in isotonischer Lösung hervorrufen, ist die gleiche und die Vertheilung von Blut und Gewebe lässt auch keine wesentlichen Abweichungen erkennen. Die folgende Tabelle zeigt, ein wie grosser Procentsatz des überhaupt noch im Körper befindlichen Salzes sich am Schluss des Einlaufs in den Geweben befindet.

TABELLE VII.

Kochsalz		Glaubersalz:	
Nummer	im Gewebe	Nummer	im Gewebe
1	88	2	46
3	55	4	83
5	61	6	60
Mittel:	68	Mittel:	63

Man sieht, dass im Mittel sich 68 Proc. des Kochsalzes gegen 63 Proc. des Glaubersalzes in die Gewebe begeben haben, also ungefähr die gleichen relativen Mengen. Es müssen also die Capillärwände dem Durchtritt der beiden Salze nicht wesentlich verschiedene

Widerstände entgegensetzen. Das soeben geschilderte lässt sich kurz vielleicht so ausdrücken: Während der Darm für Glaubersalz viel schwerer durchgängig ist, als für Kochsalz, ist die Niere im Gegentheil leichter durchgängig für Glaubersalz, und die Gefässwand verhält sich beiden Salzen gegenüber etwa gleich.

Dass der Darm auch in entgegengesetzter Richtung für Glaubersalz schwer durchgängig ist, zeigte die Bestimmung des Na_2SO_4 im Magen- und Darminhalt nach Schluss des Versuches, welche (die Thiere hatten 4 Tage gehungert) vollständig negativ ausfiel. Doch wird auch NaCl nicht in wesentlichen Mengen in den Darm ausgeschieden, wie Münzer gezeigt hat. Eine Bestimmung, die in unserem Versuch 5 ausgeführt wurde, ergab im Magendarminhalt 0,533 Proc. NaCl = 0,33 g, von dem wohl nur ein Theil der infundirten Salzmenge entstammte, da immer Kochsalz im Darm zu finden sein dürfte.

Interessant gestaltete sich auch in den besprochenen Versuchen der Vergleich zwischen dem Salzgehalt des Blutes und Harns. Hamburger¹⁾ hat nachgewiesen, dass nach Infusion von Na_2SO_4 -Lösung das wasseranziehende Vermögen des Blutes nicht so stark steigt, wie der Zunahme an Glaubersalz entspricht, dass also noch andere Bestandtheile des Plasmas zusammen mit einem Theil des Na_2SO_4 die Blutbahn verlassen müssen, und er fand, dass in der That der proc. NaCl -Gehalt des Serums gesunken war. — So sehen wir auch z. B. in unserem Versuch 4, dass durch den Einlauf der Na_2SO_4 -Gehalt des Blutes von 0,034 Proc. auf 0,272 Proc. stieg, der NaCl -Gehalt aber von 0,632 Proc. auf 0,600 Proc. sank. Wie die quantitative Berechnung ergibt, beruht dieser Kochsalzverlust nicht auf der Harnausscheidung und auch nicht darauf, dass Wasser aus dem Gewebe ins Blut tritt und den proc. Werth herabdrückt, sondern es haben in der That während des ganzen Versuches 0,4 g Kochsalz die Blutbahn verlassen und sind ins Gewebe getreten.

Wie stellt sich nun unter diesen Umständen, bei gesunkenem Proc. Kochsalzgehalt des Blutes, die Ausscheidung des NaCl in dem diuretischen Harn dar? — In den Versuchen mit NaCl -Einlauf stieg z. B. der NaCl -Gehalt des Blutes von 0,655 auf 0,780 Proc.: Der Harn enthielt 1,18 Proc. Kochsalz. — In einem Glaubersalzversuche (Nr. 4) stieg der Na_2SO_4 -Gehalt, während der NaCl -Gehalt von 0,632 auf 0,600 sank. Der Harn enthielt über 2 Proc. Glaubersalz und war fast kochsalzfrei. Während des Einlaufs wurde ein Urin

1) Hamburger, Zeitschr. f. Biol. Bd. XXVII. S. 259. 1890.

von 0,067 Proc., nach Schluss desselben von 0,050 Proc. NaCl gesammelt. — In einem anderen Versuche (Nr. 6) waren die Kochsalzconcentrationen des Glaubersalzarnes 0,067 und 0,073 Proc. (gegen 2,45 und 3,56 Proc. Na_2SO_4). Die Niere macht demnach aus einem Blut, welches 0,6 Proc. NaCl und nur 0,27 Proc. Na_2SO_4 enthält, einen fast kochsalzfreien, aber sehr stark glaubersalzhaltigen Harn. Sie bestreitet ihren Salzbedarf für den diuretischen Harn nicht wahllos aus dem Gesamtsalzbestande des Blutes, sondern besitzt deutliche Auswahl-fähigkeit. Sie reagirt sehr stark auf die Aenderung des Gehaltes an einem einzelnen Blutbestandtheil, einerlei ob derselbe zu den in grösserer oder kleinerer Menge im Blute enthaltenen zählt. Die Niere functionirt also nicht nur für den Zucker, wie dies Munk¹⁾ gezeigt hat, als ein Ueberlaufsventil, das nur in Thätigkeit tritt, wenn eine bestimmte Concentrationsschwelle im Blut überschritten wird, sondern auch für jedes einzelne Salz (zum mindesten für NaCl und Na_2SO_4). Steigt dessen Gehalt im Blut, so erfolgt Ausscheidung, sinkt er unter eine gewisse Grenze, so wird das Salz durch die Niere so gut wie gar nicht ausgeschieden²⁾.

Durch die angeführten Befunde erhalten die Untersuchungen v. Limbecks, die ihn ebenfalls zur Annahme einer Secretionsschwelle für die einzelnen Salze führten, eine thatsächliche Bestätigung. Weiter steht augenscheinlich hiermit in Zusammenhang, dass im Chlorhunger nach einigen Tagen, wenn der Organismus an Chloriden verarmt ist, der Harn fast kochsalzfrei wird, und dass ein gewisses Minimum von Kochsalz mit der grössten Zähigkeit im Körper zurückgehalten wird³⁾.

Man sieht also, dass die Niere an der Abnahme des proc. NaCl-Gehaltes des Blutes nicht nur unbetheiligt ist, sondern ihr sogar entgegen zu wirken strebt, indem sie fast kochsalzfreies Wasser

1) Munk, Virchow's Archiv Bd. CVII. S. 291. 1887.

2) In der I. Mittheilung sind Fälle beschrieben, in denen nach Infusion hypotonischer Lösungen (z. B. Versuch 9 S. 114) der procent. Gehalt des Serums an allen festen Bestandtheilen, also auch des Kochsalzes, sank, und trotzdem ein Harn von 0,5—1 Proc. NaCl entleert wurde. Hier handelt es sich jedoch um eine reine Wasserdiurese, die Niere arbeitet, weil das Blut stark verdünnt ist und nimmt jetzt von dem im Blut relativ am reichlichsten vertretenen Salze, dem NaCl, mit in den Harn, da sie sonst destillirtes Wasser ausscheiden müsste, wozu eine enorme osmotische Arbeit gehörte (vgl. Dreser, Archiv f. experiment. Pathol. u. Pharmacol. Bd. XXIX. S. 303. 1892). In den hier oben geschilderten Versuchen dagegen ist der Harn schon durch das Glaubersalz concentrirt genug, so dass dieser Zwang zur NaCl-Ausscheidung nicht besteht.

3) Cahn, Zeitschr. f. physiolog. Chemie Bd. X. S. 522. 1886.

dem Blute entzieht. Sie arbeitet hier also in entgegengesetztem Sinne wie der NaCl-Austausch durch die Gefässwände. Letzterer bewirkt, wie Hamburger betonte, dass der osmotische Druck des Blutes nicht zu stark nach Na₂SO₄-Einfuhr steigen kann. Es wirkt demnach unter diesen Umständen die Niere der „Regelung des wasseranziehenden Vermögens des Blutes“ entgegen.

Es hat sich ergeben, dass die stärkere diuretische Wirkung des Glaubersalzes nicht nur nicht auf einer stärkeren Blutverdünnung, sondern auch nicht auf einem stärkeren Salzgehalt (Gesamtsalzgehalt und Gehalt an dem betr. einzelnen Salze) des Blutes beruht. Es musste nun noch untersucht werden, ob etwa die mechanischen Bedingungen, die Kreislaufverhältnisse, sich nach Glaubersalzeinfuhr anders verhalten als nach NaCl-Infusion.

D. Die Kreislaufverhältnisse bei NaCl- und Na₂SO₄-Infusion.

Dass die Salzdiurese nicht bedingt sein kann durch Aenderungen des arteriellen Druckes, ist durch vielfältige Beobachtungen erwiesen. Sie tritt ebensogut bei gleich hohem wie auch bei gesunkenem Carotidendruck ein. Dagegen hat neuerdings Starling¹⁾ versucht, auch in dieser Richtung den alten Ludwig'schen Lehren durch neue Versuche und Ueberlegungen eine Stütze zu geben. Sein Gedankengang ist etwa folgender: Es ist unrichtig, aus dem arteriellen Blutdruck irgend welche Schlüsse auf den Capillardruck (hier also in den Glomerulis) machen zu wollen. Vielmehr wird sich der Capillardruck eher den Schwankungen des Venendruckes anschliessen. Speciell wird bei gleichem arteriellen Druck der Capillardruck dann steigen, wenn der Venendruck sich stark hebt. Dieses gilt striete nur, solange sich die peripheren Kreislaufwiderstände in den kleinen Arterien, die also vor den Capillaren eingeschaltet sind, nicht ändern. Wird der periphere Widerstand durch Erweiterung der Arteriolen in einem begrenzten Gefässgebiet herabgesetzt, so muss bei gleichbleibendem arteriellen und venösen Druck sich der Capillardruck in diesem Gebiet ebenfalls heben. Beides zusammen also, Steigerung des venösen Druckes und Vasodilatation eines bestimmten Gefässbezirkes wird bei gleichem arteriellen Druck eine starke Steigerung des Capillardruckes herbeiführen.

Dieses soll nun nach Starling in der Niere bei der Salzdiurese verwirklicht sein: Nach Injection einer starken Salz- oder Zucker-

1) Starling, Schäfer's Text-book of physiol. Vol. I. p. 647. 1898. — Journ. of physiol. Vol. XXIV. p. 317. 1899 und Vol. XVI. p. 159. 1894.

lösung kommt es zur Blutverdünnung, zur hydrämischen Plethora. Während die Aenderungen des arteriellen Druckes gering sind, steigt der Venendruck alsbald hoch an. Folglich muss auch der Capillardruck sich heben. Zweitens erfolgt active Vasodilatation in den Nierengefässen, die sich durch eine Zunahme des Nierenvolums bzw. durch einen Ausschlag des Onkometers zu erkennen giebt. Der Erfolg muss ebenfalls eine Zunahme des Capillardrucks in der Niere sein. In Folge dieses gesteigerten Filtrationsdrucks im Glomerulus (verbunden mit zunehmender Strömungsgeschwindigkeit in demselben), und nicht in Folge der Aenderung der Blutbeschaffenheit soll dann die Diurese eintreten.

Stellt man sich zunächst auf den Boden dieser Anschauung, so ergeben sich für die vorliegende Untersuchung folgende Fragen:

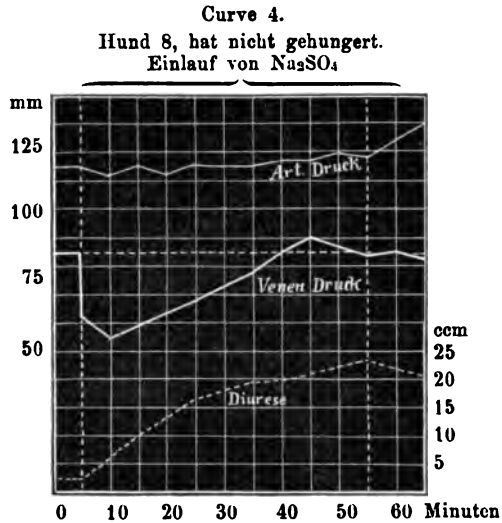
1. Führt vielleicht Glaubersalz eine stärkere Steigerung des venösen Druckes herbei als das Kochsalz, trotzdem beide gleiche hydrämische Plethora bedingen?
2. Ist die active Vasodilatation in der Niere bzw. der Onkometerausschlag bei Na_2SO_4 -Infusion grösser als nach Einfuhr von NaCl ?

Zur Entscheidung der ersten Frage wurden Versuche an Hunden angestellt. Die Versuchsbedingungen waren im Wesentlichen die gleichen, wie sie bei den oben geschilderten Experimenten eingehalten wurden. Die Druckbestimmungen wurden nach Starling's Angaben ausgeführt.

Ein Theil der Hunde wurde direct aus dem Stall, ein anderer Theil nach 4tägigem Hunger verwendet. In tiefer Morphinarkose wurde das Thier ans Kymographion gebracht, der arterielle Druck von der Art. femoralis aus alle 5 Minuten registrirt. Der Venendruck (Seitendruck der Vena cava) wurde von der Vena femoralis aus gemessen. Das betr. Manometer war mit MgSO_4 (25 Proc.) gefüllt¹⁾, der Stand der Flüssigkeitssäule wurde alle 5 Minuten gleichzeitig mit dem arteriellen Druck abgelesen und notirt. Der Harn tropfte aus Ureterenkantilen und wurde alle 10 Minuten gemessen. Nachdem die Manometer und die Secretion constante Werthe angenommen hatten, lief wieder 50 Minuten lang eine der beiden Salzlösungen mit der Einlaufgeschwindigkeit von 0,2 cem pro Minute und Kilogramm in die Jugularis.

1) Die Werthe sind stets in Höhen der 25 procent. MgSO_4 -Säule angegeben. Man muss sie also durch 13 dividiren, um auf Quecksilberwerthe zu kommen.

Das Resultat war in allen Versuchen dasselbe. Es kam überhaupt nicht zu einer wesentlichen Steigerung des Venendruckes. Zur Illustration seien 2 Versuche in Curvenform angeführt. Die obere Linie entspricht dem arteriellen Druck, die mittlere starke dem Venendruck, die untere punktirte der Diurese.



Man sieht, dass der arterielle Druck sich während des Einlaufs überhaupt nicht ändert. Der venöse Druck dagegen sinkt mit Beginn der Infusion sofort von 85 auf 61 und 55 mm und hebt sich darauf langsam wieder, um seinen normalen Werth erst nach 40 Minuten zu erreichen und ihn dann um 5 mm Wasser zu übersteigen. Die Diuresse dagegen erhebt sich sofort nach Beginn des Einlaufs, steigt in den ersten beiden Perioden stark, und nachher langsam an. Hier hat also bei gesunkenem Venendruck Salzdiuresse stattgefunden.

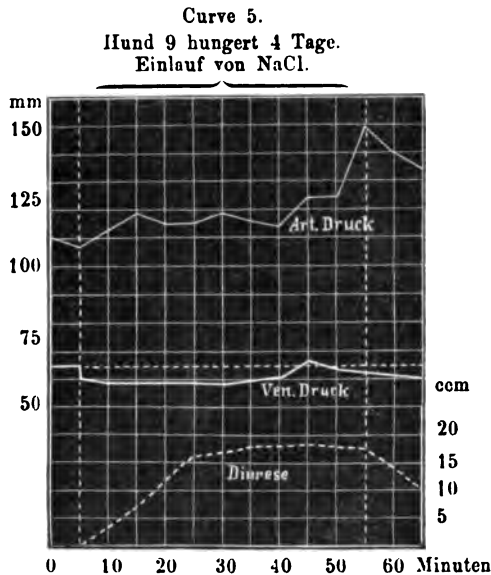
(Curve 5 siehe folgende Seite.)

Hier sehen wir eine starke Diuresis eintreten, ohne dass sich der Venendruck wesentlich ändert (er fällt um 7 mm). Auch der arterielle Druck bleibt in den ersten 40 Minuten, bei schon bestehender starker Harnflut, niedrig und hebt sich erst zuletzt bis auf 150 mm, ohne dass dabei die Diuresis mit steigt.

Diese Versuche, deren Ausfall mir selbst überraschend war, zeigen also, dass die Injection von starken Salzlösungen, wenn sie nur hinreichend langsam geschieht, trotz der entstehenden hydrämischen Plethora nicht den Venendruck zu steigern braucht, dass also

die alte angefochtene Angabe von Cohnheim und Lichtheim¹⁾ zu Recht besteht. Weiter zeigt sich, dass starke Salzdiuresen auftreten können, ohne dass der Venendruck steigt, ja sogar, wenn er stark sinkt. Die Ursache, dass Starling gegentheilige Resultate erhielt, liegt vielleicht darin, dass er die intravenösen Injectionen sehr schnell vornahm. So wurden in einem Versuch²⁾ 40 g Dextrose in 5 Minuten injicirt. In unseren Experimenten wurde 50 Minuten lang nur je 0,2 cem pro Minute und Kilogramm eingeführt.

Da sich herausstellte, dass Steigerung des Venendrucks für die Salzdiurese in den hier geschilderten Versuchen irrelevant ist, konnten natürlich Unterschiede zwischen NaCl- und Na₂SO₄-Einfuhr sich nicht ergeben.



Nachdem so ermittelt war, dass Aenderungen des allgemeinen Kreislaufs für die stärkere Diurese nach Glaubersalzeinfuhr nicht verantwortlich gemacht werden konnten, fragte es sich weiter, wie der locale Blutlauf durch die secernirende Niere sich bei NaCl- und Na₂SO₄-Infusion verhält. Da wir leider die Blutgeschwindigkeit in der Nierenarterie oder -Vene während der Thätigkeit des Organes im Thiere noch nicht einwandsfrei messen können, so bleibt nur

1) Cohnheim und Lichtheim, Virch. Arch. Bd. LXIX. 1877. S. 106. — Ges. Abhandl. S. 556.

2) Schäfer's Text-book of Physiol. Vol. I. p. 294. 1898.

übrig, die Ausschläge des Onkometers zu registriren und aus den Volumensänderungen des Organs auf die Grösse der Durchblutung zu schliessen. Solche Versuche sind von Cohnheim und Roy¹⁾ und neuerdings von Starling gemacht; dieser behauptete die Abhängigkeit der Diurese von der Grösse der Durchblutung. Eine grosse Anzahl von Onkometerversuchen, die von Herrn Prof. Gottlieb und mir mit verschiedenen Diureticis angestellt wurden und die demnächst in diesem Archiv veröffentlicht werden sollen, haben uns die Ueberzeugung beigebracht, dass der gesteigerte Blutfluss durch die Niere nur eine Begleiterscheinung, nicht aber die Ursache der Diurese ist. Die Onkometrie bei NaCl- und Na₂SO₄-Infusion hat diese Ansicht bestätigt.

Auch diese Versuche wurden an Kaninchen angestellt, die 4 Tage gedurstet und die 2 letzten Tage Hafer erhalten hatten. Es wurde arterieller Blutdruck, Onkometerstand und die Harnmenge jeder Niere für sich gemessen. Die Infusion dauerte wieder 50 Minuten mit einer Einlaufgeschwindigkeit von 0,5 ccm pro Minute und Kilogramm. Die Thiere waren mit Urethan (1,0 pro Kilogramm per os) in 10 procent. Lösung narkotisirt. Die genaue Technik der Onkometrie und die dabei beobachteten Cautelen werden in der erwähnten Arbeit ausführlich mitgetheilt werden, so dass hier darauf verwiesen werden kann.

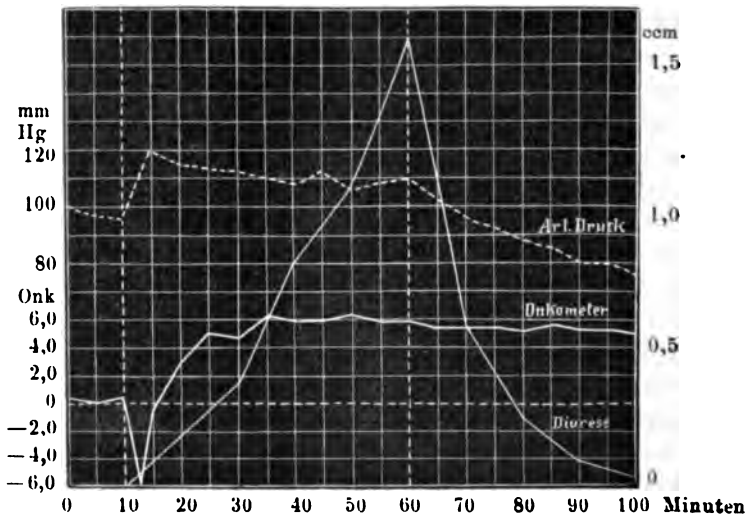
Das Ergebniss war, dass bei beiden Salzen in der Regel ein Steigen des Onkometerstandes erfolgte, dass aber eine stärkere Volumenzunahme der Niere bei der Glaubersalzdiurese nicht zu beobachten war. Im Gegentheil schien Kochsalz eine grössere Expansion des Organs bewirken zu können als Glaubersalz. Die maximale Volumenzunahme während der Diurese betrug nach NaCl 12 bis 18 Proc., nach Na₂SO₄ nur 2,4—7,5 Proc. des Nierenvolums. Das Gesagte mag durch einige Beispiele in Curvenform illustriert werden.

Die starke Linie giebt den Onkometerausschlag in Procent des Nierenvolumens an. Wenn z. B. am Schluss des Versuchs die Linie auf 4,9 steht, so heisst das, dass das Nierenvolumen um 4,9 Proc. zugenommen hat. Es ist dies also ein absoluter und vergleichbarer Werth. Die feine Linie giebt die Diurese in Cubikcentimeter pro Kilogramm Thier (also ebenfalls vergleichbare Werthe) an, und zwar nur die Secretion aus der onkometrirten Niere. Die punktirte Linie entspricht dem Blutdruck. Man sieht, dass das Onkometer nach

1) Cohnheim und Roy, Virch. Arch. Bd. XCII. S. 421. 1883.

vortübergehendem Sinken¹⁾ sich über die — punktirte — O-Linie erhebt, schnell seinen höchsten Stand erreicht und diesen bis zum Schluss des Versuches beibehält. Die Diurese dagegen ist zur Zeit, wo das Onkometer schon seinen hohen Stand erreicht hat, noch niedrig. Dagegen erhebt sie sich nachher stark, während das Onkometer seinen Stand beibehält und sinkt nach Schluss des Einlaufs rapide, während das Nierenvolumen sich kaum ändert. Also: Erhebung des Onkometers bei geringer Diurese, stark steigende und schnell sinkende Diurese bei gleichem Onkometerstande.

Curve 6.
Kaninchen Nr. 25. Einlauf von Na_2SO_4 .



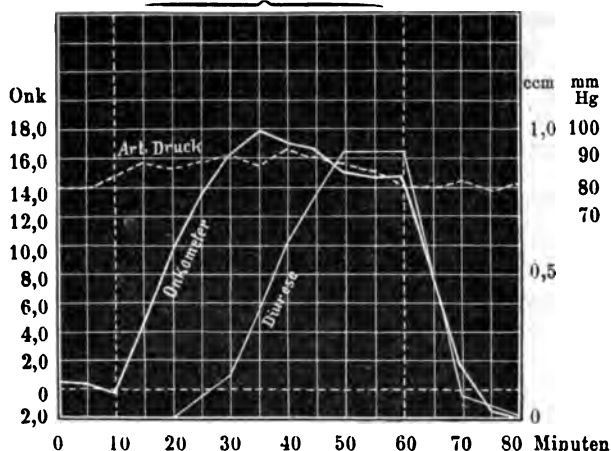
Zum Vergleich sei jetzt (s. Curve auf folgender Seite) ein Versuch mit NaCl -Infusion angeführt.

Hier hebt sich ebenfalls das Onkometer schnell und erreicht nach 25 Minuten seinen höchsten Werth, um dann noch während des Einlaufs wieder zu sinken. Nach Schluss der Infusion erfolgt rapider Abfall. Man sieht, dass die maximale Volumenszunahme hier 18 Proc. betrug, gegen 6 Proc. im vorherigen Na_2SO_4 -Versuch. Trotzdem erhebt sich die Diurese hier viel weniger hoch. Auch hier sehen wir, dass die Harnsecretion noch niedrig ist, während das Onkometer schon den höchsten Stand erreicht hat, und dass sie

¹⁾ Dieses Sinken des Onkometers ist eine Ausnahme. In den meisten Fällen steigt das Nierenvolumen direct nach Beginn des Einlaufs.

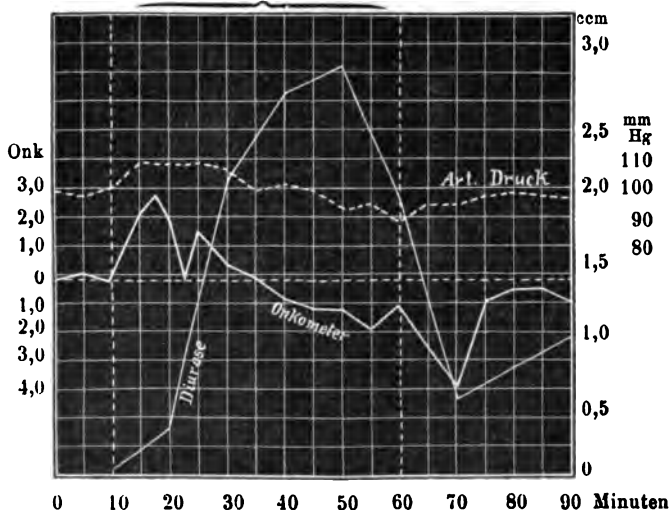
dann sich noch um mehr als das doppelte erhebt bei sinkendem Onkometerstande (von 35—50 Minuten). Nach Schluss des Einlaufs fallen Onkometer und Diurese parallel.

Curve 7.
Kaninchen Nr. 26. NaCl-Infusion.
Einlauf von NaCl.



Wie unabhängig aber diese ganze Salzdiurese vom Onkometerstand sein kann, erhellt aus dem nachstehenden Beispiel:

Curve 8.
Kaninchen Nr. 29. Na_2SO_4 -Infusion.
Einlauf von Na_2SO_4



Hier steigt das Onkometer nur während der ersten 7 Minuten des Einlaufs, um dann bis nach Schluss desselben continuirlich zu sinken. Die Diurese aber erhebt sich zu beträchtlicher Höhe, während das Nierenvolumen sinkt. Ja, noch mehr: während der zweiten Hälfte der Infusion ist das Nierenvolumen geringer als vor Beginn des Versuchs, und in diese Zeit des negativen Onkometerstandes fällt das Maximum der Diurese.

Es lässt sich nicht sinnfälliger zeigen, dass ein Parallelismus zwischen Nierenvolumen und Diurese nicht besteht, dass die Na_2SO_4 -Diurese nicht von stärkerer Nierendurchblutung abhängt, ja, dass sie ohne Steigerung des Onkometerstandes eintreten kann.¹⁾

Die Untersuchung der Kreislaufverhältnisse bei der Infusion der beiden Salze hat gezeigt, dass weder eine stärkere Steigerung des Venendrucks, noch eine grössere Expansion der thätigen Niere mit consecutiver stärkerer Durchblutung die Ursache der nach Na_2SO_4 auftretenden grösseren Harnfluth sein kann. Erinnern wir uns der im Anfang dieses Abschnittes erwähnten Ausführung Starling's, so kann man sagen, dass eine höhere Steigerung des Capillardrucks nach Glaubersalzeinlauf nicht eintritt, als nach Kochsalzzufuhr.

Weiter hat sich aber herausgestellt, und dieses ist das Wichtigere, dass es bei der Salzdiurese weder zu einer Steigerung des Venendrucks, noch zu einer der Diurese parallelen Steigerung des Nierenvolumens zu kommen braucht. Dass bei gleich bleibendem Venendruck und bei gleichem oder sinkendem Onkometerstande die Harnfluth schwellen kann, dass mit anderen Worten auch ohne Steigerung des Capillardrucks (im Sinne von Starling) eine Salzdiurese eintreten kann. Daraus ergibt sich, dass die Steigerung des Capillardrucks das *primum movens* für die Salzdiurese nicht sein kann.

Man wird daher auch dem Capillardruck nicht die Rolle der ausschliesslich treibenden Kraft für die normale Harnsecretion zusprechen können.

III. Schlussfolgerungen.

Es hat sich herausgestellt, dass eine Glaubersalzlösung eine viel stärkere diuretische Wirkung entfaltet, als eine ihr isotonische Kochsalzlösung. Die Untersuchung der einzelnen hierbei in Betracht kommenden Factoren, ergab, dass diese stärkere Diurese nicht be-

1) Dass die Diurese nicht mit dem arteriellen Blutdruck parallel geht, ergibt die einfache Inspection der 3 Curven. Auf die Abhängigkeit des Onkometerstandes vom arteriellen Blutdruck wird a. a. O. eingegangen werden.

ruht auf einer grösseren Blutverdünnung, dass vielmehr beide isotonischen Flüssigkeiten gleiche Blutverdünnung hervorrufen; dass sie weiter nicht beruht auf einer Zunahme des Gesamtsalzgehaltes im Blute, sondern dass dieser nach Na_2SO_4 -Infusion sogar niedriger ist; dass sie nicht darauf beruht, dass von dem diuretisch wirksamen Salze ein grösserer Bruchtheil im Blute kreist, denn von dem eingeführten NaCl ist sogar etwas mehr in der Blutbahn als vom Na_2SO_4 . Auch eine Steigerung des Venendrucks kann nicht verantwortlich gemacht werden, denn die Diurese tritt in beiden Fällen auch ohne dieselbe ein. Das heisst mit anderen Worten: die ausserhalb der Niere sich abspielenden Vorgänge sind die gleichen nach Zufuhr der beiden Salze. Es musste demnach der Angriffspunkt der diuretischen Wirkung in die Niere selbst verlegt werden. Hier liess sich zeigen, dass ebensowenig die active Vasodilatation der Nierengefässe für die stärkere Diurese nach Glaubersalz verantwortlich gemacht werden kann, sondern dass eher nach NaCl der Blutfluss durch die Niere grösser ist, wie denn überhaupt ein directer Parallelismus zwischen Harnfluth und Blutstrom durch die Niere nicht besteht. Aus den beiden letzten Versuchsreihen zusammen folgt, dass auch die Steigerung des Capillardrucks in der Niere nicht für die stärkere Glaubersalzdurese angeschuldigt werden kann.

Es bleibt also nur noch eine Einwirkung auf die secernirenden Elemente der Niere selbst übrig, die wir zunächst kurz in der Weise beschreiben können, dass die thätige Niere in der Zeiteinheit relativ mehr Glaubersalz aus dem Blute fortschafft als Kochsalz. Nähere Fingerzeige geben die Resultate, die über die Abhängigkeit der Salzconcentration des Harnes von der des Blutes erhalten wurden. Für Kochsalz zeigte sich, dass der NaCl -Gehalt des Blutes nur um ein Weniges zu steigen braucht, damit ein sehr kochsalzreicher Harn ausgeschieden wird. Andererseits wird bei sinkendem NaCl -Gehalt im Blut der Urin fast kochsalzfrei. Unter diesen Umständen tritt aber ein Salz, von dem proc. viel weniger im Blute enthalten ist als vom Kochsalz, nämlich das Glaubersalz, sofern nur sein Gehalt im Blute gesteigert ist, in grosser Menge durch die Niere. Man muss also schliessen, dass die Niere eingestellt ist auf eine bestimmte Zusammensetzung des Blutes, und dass sie, sobald ein einzelner Bestandtheil des Blutes erhöht ist, diesen beseitigt. In der I. Mittheilung ist ausführlich gezeigt worden, dass dieses vor Allem für das Wasser gilt, dass man die hochgradigsten Diuresen erhält bei gesunkenem Salzgehalt, aber gesteigertem Wassergehalt des Blutes. Für die einzelnen Salze gilt dieses ebenso gut. Da nun

die Niere weder Wasser ohne Salz, noch Salz ohne Wasser ausscheiden kann, so ist das Resultat für die Zusammensetzung des Körpers nach Ablauf der Diurese nicht gleichgültig. Es wird bei der Salzdiurese dem Körper Wasser, und bei der Wasserdiurese Salz entzogen. Es ist also mit dem Inkrafttreten dieser Schutzvorrichtung eine gewisse Unzweckmässigkeit für den Organismus verbunden. Der Vergleich der Grösse der Salzausscheidung mit der des Wassers hat ergeben, dass im Mittel umsomehr Wasser fortgeht, je mehr Salz ausgeschieden wird. Es muss also an eine enge Beziehung zwischen Salz- und Wasserbewegung durch die Niere gedacht werden. Ueber die nähere Art dieses Zusammenhanges geben unsere Versuche keinen Aufschluss. Ob es sich um einfaches Zusammengehen beider Ausscheidungen handelt, oder ob in Folge der Blutverdünnung Wasserdiurese, und dazu noch in Folge der Zunahme eines Salzes im Blute Secretion dieses Salzes mit einer zweiten Menge Wassers stattfindet, oder ob die Dinge noch verwickelter liegen, muss vorläufig unentschieden bleiben.

Es giebt demnach, wenn man die Blutbeschaffenheit ins Auge fasst:

a) reine Wasserdiuresen (I. Mittheilung), d. h. Diuresen, bei denen nur der Wassergehalt des Blutes erhöht ist;

b) combinirte Wasser- und Salzdiuresen. Dieses sind alle Diuresen nach intravenöser Zufuhr starker Salzlösungen. Hier wirken Blutverdünnung und Zunahme eines Salzes im Blute zusammen.

c) reine Salzdiuresen. Diese stellen sich z. B. regelmässig am Ende der Glaubersalzversuche ein, wenn die Blutverdünnung zurückgegangen, das Blut sogar wasserärmer geworden ist, und nur noch die Vermehrung des Na_2SO_4 die Niere zur Thätigkeit zwingt.

Nach allem Vorhergehenden muss man also den grössten Werth auf die Aenderung der Blutbeschaffenheit¹⁾ für den Eintritt der Diurese legen und nicht auf die Kreislaufverhältnisse. Wenigstens für die combinirte Salz- und Wasserdiurese und die reine Salzdiurese ist der Nachweis geführt, dass sie unabhängig von Zunahme des Venendruckes, Onkometerstandes und Capillardruckes bestehen und zunehmen können.

1) Ebenso wie in der ersten Mittheilung bereits nachgewiesen wurde, dass der osmotische Druck des Blutes nicht das Wesentlichste für die Diurese sein kann, zeigt sich auch hier wieder, dass der stärkeren Diurese der geringe osmotische Druck entspricht, worauf in Hinblick auf manche neuere Anschauungen besonders hingewiesen werden soll.

Es müssen also Einrichtungen in der Niere sein, die auf Veränderung der Blutbeschaffenheit mit gesteigerter Thätigkeit reagiren. Die Ludwig'sche Filtrationstheorie scheint mir auch in ihrer neuen Gestalt die Thatsachen nicht in einfacher Weise erklären zu können.

Im Gegensatz zur Niere zeigen die Gefässwände, durch welche hindurch der Austausch zwischen Blut und Gewebe stattfindet, keine wesentlichen Unterschiede der Durchlässigkeit beiden Salzen gegenüber. Die Vertheilung von NaCl und Na_2SO_4 zwischen jenen beiden findet ungefähr in gleichen Verhältnissen statt, und die gleichen Mengen des in der Blutbahn kreisenden Salzes bedingen gleiche Blutverdünnung. Ueberhaupt unterliegt der Wasser- und Salzstrom durch die Gefässwände nach hochgradigen Aenderungen des Salz- und Wassergleichgewichtes, wie er durch derartige Infusionen statt hat, im Allgemeinen den Regeln der osmotischen Druckdifferenzen; so lange diese noch hochgradig vorhanden sind, kann man einen richtenden Einfluss der Capillarwände nicht nachweisen. Erst wenn sie sich mehr oder weniger ausgeglichen haben, scheint eine solche Thätigkeit sich geltend zu machen, mit dem Resultat, dass die Gewebe als Depots für überschüssiges Wasser und Salz functioniren müssen, während das Blut seine alte Zusammensetzung wieder bekommt. (Vgl. dazu I. Mittheilung S. 100).

Die Ergebnisse der Untersuchung lassen sich in folgenden Sätzen zusammenfassen:

1. *Der Vergleich der diuretischen Wirkungen isotonischer Lösungen von NaCl und Na_2SO_4 unter gleichen Bedingungen der intravenösen Injection ergibt das Resultat, dass Glaubersalz bei Kaninchen und Hunden fast doppelt so stark diuretisch wirkt als Kochsalz. Das Glaubersalz erweist sich dabei auch als fast doppelt so harnfähig.*

2. *Analysirt man die einzelnen für die Diurese in Betracht kommenden Factoren, so ergibt sich, dass der Grund der stärkeren diuretischen Wirksamkeit des Glaubersalzes in keiner der ausserhalb der Niere selbst gelegenen Bedingungen gefunden werden kann, denn weder ruft Glaubersalz eine stärkere Blutverdünnung hervor als Kochsalz, noch kreist ein grösserer Bruchtheil von dem eingeführten Salze in der Blutbahn. Ebenso wenig bieten die Kreislaufsverhältnisse Unterschiede dar. Vielmehr ruft Na_2SO_4 bei gleicher Blutverdünnung, bei gleicher Vertheilung und bei gleichem Capillardruck die stärkere Diurese hervor.*

3. Lässt sich somit in den genannten Bedingungen die Ursache der verschiedenen Wirksamkeit der beiden Salze nicht finden, so muss der Angriffspunkt der verschiedenen Wirkung in den secernirenden Elementen der Niere selbst gesucht werden.

4. Alle Ergebnisse der vorliegenden Arbeit führen zu der Annahme, dass sowohl für das Wasser als auch für die einzelnen Salze im Blute eine Secretionsschwelle besteht, deren Ueberschreitung den Eintritt der Diurese zur Folge hat. Schon die Blutverdünnung allein kann Diurese erzeugen — Wasserdiurese —, andererseits kann die alleinige Zunahme eines Salzes im Blute Harnfluth hervorrufen — Salzdiurese. Bei der intravenösen Injection starker Salzlösungen wirken diese beiden Momente zusammen — combinirte Salz- und Wasserdiurese.

Analytisches Verfahren.

Zur Bestimmung der Gefrierpunktserniedrigung diente der Beckmann'sche Apparat. Kochsalz im Harn wurde nach Salkowski¹⁾ mit AgNO_3 und CNSNH_4 titirt. Zur Bestimmung des NaCl im Serum wurde dieses nach Bunge und Behaghel v. Adlerskron²⁾ unter Zusatz von chlorfreier Soda eingedampft und verascht und dann ebenfalls nach Salkowski titirt.

Glaubersalz im Harn wurde durch Ausfällen der Schwefelsäure mit Salkowski'scher Barytmischung unter Essigsäurezusatz, Veraschen und Wägen bestimmt.

Bei der quantitativen Ermittlung der Sulfate im Serum ist es nicht angängig, dieses zu veraschen, da dann der Schwefel der Eiweisskörper als H_2SO_4 mitbestimmt wird. Es wurde deshalb aus 10 ccm Serum das Eiweiss durch Hitze auskoagulirt, abfiltrirt und sehr sorgfältig bis zum Verschwinden der Cl - und H_2SO_4 -Reaction ausgewaschen; im Filtrat dann die Schwefelsäure mit HCl und BaCl_2 gefällt, nach allgemeinen Regeln verascht und gewogen. Zwei Controlbestimmungen ergaben auf diese Weise:

0,0035

0,0037

0,0036 BaSO_4 = 0,0022 Na_2SO_4 = 0,022 Proc.

Zugesetztes Glaubersalz lässt sich nach diesem Verfahren ziemlich vollständig wiedergewinnen:

1) Salkowski, Centr. f. d. Med. Wiss. Bd. XIX. S. 10. 1881.

2) v. Adlerskron, Zeitschr. f. analyt. Chemie Bd. XII. S. 390. 1873.

10 ccm Serum	=	0,0022	Na ₂ SO ₄
Dazu Glaubersalz:		0,0785	„
Summa:		0,0807	„
Gefunden:		0,0782	„ = 96,9 Proc.

Es lässt sich demnach die Sulfatbestimmung im Serum auf die geschilderte Weise mit für die Versuche hinreichender Genauigkeit ausführen.

Im Darminhalt wurden vor der Sulfatbestimmung alle eiweissartigen Substanzen mit HCl und Wismuthjodidjodkalium ausgefällt, abfiltrirt und sorgfältig ausgewaschen.

Für die Hämoglobinbestimmung wurde wieder das Hämoglobino-meter von Miescher und Veillon¹⁾ benutzt, das sich nach unseren Erfahrungen durch grosse Genauigkeit auszeichnet. Zu dem entgegengesetzten Resultat ist allerdings A. Loewy²⁾ gekommen. Er fand, dass mit abnehmender Schichtdicke und abnehmender Concentration der Hb-Lösung die Ergebnisse zu niedrig ausfielen. So erhielt er

bei einer Schicht von 15 mm: 5,9 Proc. Hb,

„ „ „ „ 12 „ : 3,9 „ „

und in einem anderen Versuch

bei einer Verdünnung 1:200: 5,76 Proc. Hb,

„ „ „ 1:300: 4,95 „ „.

Im letzteren Falle ermittelte er den wahren Gehalt der Lösung durch Trockenbestimmung zu 6,61 Proc. Hb.

Ich halte es für wahrscheinlich, dass das von Loewy benutzte Instrument ein zufällig besonders mangelhaftes war, eine Möglichkeit, die er selbst schon ins Auge fasste. Wenigstens habe ich sowohl wie Andere, die mit unserem Exemplar arbeiteten, weit bessere Resultate erzielt.

Es wurde stets im Dunkelzimmer hinter einem schwarzen Pappschirm gearbeitet, der den Gasbrenner für das Auge verdeckte. Auf gleiche Flammenhöhe und gute Dunkeladaptation des Auges sowie auf die zahlreichen von Veillon angegebenen Cautelen wurde geachtet. Jede Blutprobe wurde bei einer Schicht von 12 und 15 mm untersucht und jedesmal 10, also im Ganzen 20 Ablesungen gemacht. Nie waren so grosse Abweichungen zu constatiren, wie dies Loewy fand.

Für die Genauigkeit der mittleren Region des Glaskeils wurde eine besondere Bestimmung mit je 20 Ablesungen ausgeführt:

1) Veillon, Archiv f. exper. Pathol. u. Pharmacol. Bd. XXXIX. S. 385. 1897.

2) A. Loewy, Centr. f. Med. Wiss. Bd. XXIX. S. 497. 1898.

I. Erste Mischpipette: (Verdünnung: 0,9925 : 300)

Schichtdicke 15 mm 20 Ablesungen: 63,875 = 16,07 Proc. Hb

„ 12 „ „ „ : 51,20 = 16,10 „ „

Mittel: 16,085 Proc. Hb.

II. Zweite Mischpipette: (Verdünnung: 0,97 : 400).

Schichtdicke 15 mm 20 Ablesungen: 47,325 = 16,26 Proc. Hb

„ 12 „ „ „ : 37,125 = 15,94 „ „

Mittel: 16,100 Proc. Hb.

Differenz zwischen I und II: 0,015 Proc. Hb.

Die Mitte des Glaskells unseres Apparates zeichnet sich also durch grosse Genauigkeit für wechselnde Schichtdicke und Verdünnungen aus. Dasselbe erweisen für die oberen und unteren Regionen die folgenden Beispiele, welche den Versuchsprotocollen entnommen sind. Für jede Schichtdicke sind 10 Ablesungen gemacht.

Nr.	Schichtdicke 15 mm	Schichtdicke 12 mm	Differenz
1	Theilstr. 25,00 = 6,147 Proc. Hb	Theilstr. 19,95 = 6,134 Proc. Hb	0,013 Proc. Hb
2	= 41,1 = 11,60 „ „	= 36,9 = 11,57 „ „	0,03 „ „
3	= 69,30 = 17,31 „ „	= 55,30 = 17,26 „ „	0,05 „ „
4	= 95,80 = 15,966 „ „	= 76,60 = 15,958 „ „	0,006 „ „

Es muss also das Instrument unseres Institutes als ein für vergleichende Untersuchung relativer Hb-Werthe (und nur auf solche kommt es für diese Untersuchungen an) ganz besonders genaues bezeichnet werden.

Die absolute Aichung ist Mangels eines Spectrophotometers nicht vorgenommen, da ich bislang das Instrument für absolute Hb-Bestimmungen nicht benutzt habe, doch verdanke ich der Liebenswürdigkeit von Herrn Prof. Hans Meyer in Marburg eine grössere Reihe von Vergleichsbestimmungen des Hämoglobinometers mit dem Krüss'schen Spectralapparat, der ich folgende Zahlen entnehme:

Spectralapparat (Krüss)	Hämoglobinometer (Petroleumlicht)	Differenz
0,450 Proc. Hb	0,454 Proc. Hb	+ 0,004 Proc. Hb
0,393 „ „	0,396 „ „	+ 0,003 „ „
0,455 „ „	0,467 „ „	— 0,021 „ „
0,606 „ „	0,590 „ „	— 0,016 „ „
0,552 „ „	0,605 „ „	+ 0,026 „ „
0,656 „ „	0,678 „ „	+ 0,022 „ „
0,701 „ „	0,722 „ „	+ 0,021 „ „
0,536 „ „	0,528 „ „	— 0,008 „ „
0,577 „ „	0,572 „ „	— 0,005 „ „
0,574 „ „	0,572 „ „	— 0,002 „ „

Für die freundliche Ueberlassung dieser Zahlen sprechen wir auch an dieser Stelle unseren besten Dank aus. Berücksichtigt man, dass dabei für die Hämoglobinometerbestimmung jeweils nur 4—6 Ablesungen gemacht wurden, so ist die Uebereinstimmung eine durchaus befriedigende. Die Differenzen sind abwechselnd positiv und negativ. — Wenn man demnach die an diesen beiden Instrumenten von verschiedenen Beobachtern gemachten Erfahrungen vergleicht, so muss der Miescher'sche Apparat als ein zuverlässiges Instrument bezeichnet werden. —

Analysenwerthe der Hunderversuche I—VI.

A. Im Blut resp. Serum:

Moment	Hb	γ	NaCl	Na ₂ SO ₄
Versuch I (NaCl-Einlauf)				
I	19,97 Proc.	— 0,619°	0,740 Proc.	—
II	19,05 "	— 0,673°	0,773 "	—
III	18,72 "	— 0,650°	0,780 "	—
Versuch II (Na ₂ SO ₄)				
I	17,35 Proc.	— 0,632°	—	0,124 Proc.
II	11,27 "	— 0,654°	—	0,366 "
III	18,62 "	— 0,656°	—	0,068 "
Versuch III (NaCl)				
I	20,01 Proc.	— 0,610°	0,655 Proc.	—
II	16,26 "	— 0,674°	0,780 "	—
III	20,00 "	— 0,648°	0,738 "	—
Versuch IV (Na ₂ SO ₄)				
I	16,84 Proc.	— 0,616°	0,632 Proc.	0,034 Proc.
II	17,97 "	— 0,648°	0,600 "	0,272 "
III	19,82 "	— 0,611°	0,620 "	0,052 "
Versuch V (NaCl)				
I	17,73 Proc.	— 0,611°	0,649 Proc.	—
II	14,60 "	— 0,674°	0,793 "	—
III	16,10 "	— 0,661°	0,747 "	—
Versuch VI (Na ₂ SO ₄)				
I	14,52 Proc.	— 0,601°	—	0,035 Proc.
II	12,66 "	— 0,644°	—	0,410 "
III	15,94 "	— 0,617°	—	0,056 "

B. Im Harn:

Versuch	I		II		III		IV		V		VI	
Harnportion	I	II	I	II	I	II	I	II	I	II	I	II
ccm	37,4	27,9	66,9	46,4	65,4	88,0	105,0	119,7	17,2	57,8	93,3	90,9
% NaCl	1,288	1,627	—	—	1,182	1,220	0,067	0,050	1,080	0,822	0,067	0,073
% Na ₂ SO ₄	—	—	2,915	3,873	—	—	2,159	3,124	—	—	2,454	3,562

XXII.

Arbeiten aus dem Laboratorium für experimentelle Pharmakologie
zu Strassburg und dem therapeutischen Institut zu Brüssel.

155. Beitrag zur Kenntniss der pharmakologischen Wirkung der Stoffe aus der Digitalisgruppe.

Von

Dr. R. Wybauw aus Brüssel.
Arzt in Bad Spa.
(Mit 6 Curven.)

In diesem Bande S. 368 hat Prof. C. Jacobj eine Methode beschrieben, welche er während des Wintersemesters 1896—1897 zum Studium des Froschherzens ausarbeitete. Auf seine Veranlassung hin untersuchte ich die Wirkung der Digitalisglykoside, speciell des Helleboreins, welches sich durch seine grosse Löslichkeit ganz besonders für pharmakologische Versuche eignet.

Es erscheint unnöthig, hier eine ausführliche Uebersicht über die diesen Gegenstand behandelnden Arbeiten zu geben, die ja zum Theil in diesem Archiv erschienen sind.

Als bekannt darf ich wohl auch Prof. Schmiedeberg's Beobachtungen am Froschherzen ansehen, der 1876 die Vergrösserung des Pulsvolumens unter dem Einfluss des Digitalins, die Erhöhung des arteriellen Blutdruckes, die später eintretende Peristaltik und den systolischen Stillstand beschrieb. Williams zeigte, dass die arterielle Blutdrucksteigerung nicht von einer Gefässwirkung abhängt, vielmehr das Herz allein dabei im Spiele sei. Andererseits nehmen François Frank und Lauder Brunton eine ausgesprochene, wenn schon geringe Gefässwirkung an. Böhm glaubt, dass eine Steigerung der Erregbarkeit der Vagi die Erscheinung der Vergiftung theilweise erkläre.

Nach Schmiedeberg und seiner Schule, sowie nach G. Seeé in Frankreich, verursacht das Gift eine Steigerung der Elasticität des Herzmuskels, und diese Theorie (siehe Schmiedeberg's Lehr-

buch der Arzneimittellehre 1895) wurde fast allgemein anerkannt. Andere, wie François Frank glauben, dass das Nervensystem des Herzens gleichzeitig gereizt wird, und dieser Forscher behauptet, durch gleichzeitige Reizung der Vagus- und Sympathicusfasern beim Hunde Erscheinungen gesehen zu haben, welche mit der Digitalisvergiftung vollständig übereinstimmen. Für ihn besteht die Wirkung des Giftes in einer gleichzeitigen Reizung des Hemmungs- und Verstärkungsapparates der Herzbewegungen.

Obwohl meine Untersuchungen am überlebenden Froschherzen angestellt sind, möchte ich hier doch auf einen Punkt hinweisen, der sich auf das Säugethierherz bezieht, weil ich später auf denselben zurückkommen werde.

François Frank behauptet nämlich, das Digitalin beeinflusse die beiden Herzhälften in ähnlicher Weise, während alle anderen Forscher, Openohowsky, sein Schüler Schatiloff und Bayet demgegenüber angeben, dass am rechten Herzen keine Aenderung der Thätigkeit eintritt, obwohl das linke Herz die bekannten Erscheinungen zeige.

Wenn ich nun über meine eigenen Untersuchungen berichte, so möchte ich mich wohl wie Böhm schon 1872 entschuldigen, ein so vielfach untersuchtes Thema wie die Digitaliswirkung wieder aufzunehmen. Ich glaube aber über meine Versuche berichten zu sollen, weil sie eine Thatsache behandeln, die noch nicht eingehender untersucht und beschrieben worden ist.

Als seiner Zeit Jacobj am Williams'schen Apparat ein Herz von aussen her vergiften wollte durch Eintauchen in eine Helleboreinlösung, anstatt wie es gewöhnlich geschieht, der durchspülenden Flüssigkeit die Giftlösung zuzusetzen, blieb dieses Herz nicht in Systole, wie es sonst der Fall zu sein pflegt, sondern in Diastole stille stehen. Diese Erscheinung, welche durch mehrere Versuche bestätigt werden konnte, wurde für Jacobj die Veranlassung zur Ausbildung der von ihm beschriebenen Untersuchungsmethode.

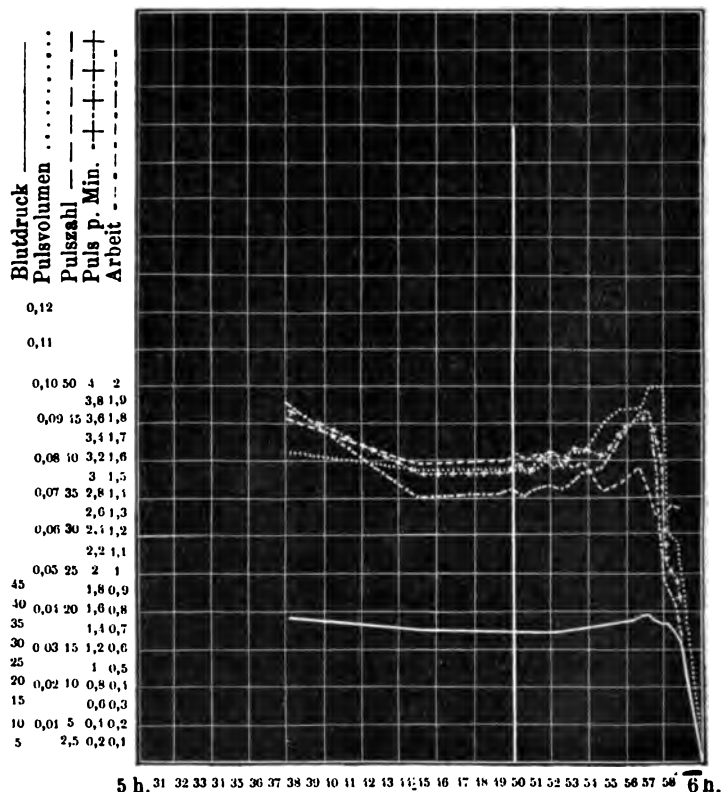
Die eingehende Untersuchung der Erscheinung selbst habe ich später mit Hilfe der neuen Methode unternommen und erlaube mir, dieselbe im Nachfolgenden wiederzugeben. Bei meinen Versuchen verwendete ich die bekannte Albanesische Gummilösung und bestimmte, wie dies die Methode gestattet, Blutdruck, Pulszahl, Pulsvolumen per Puls und per Minute, sowie die per Minute von dem isolirten Herzen geleistete Arbeit. Die Werthe wurden, wie dies Jacobj beschrieben hat, von uns in Form von Curven dargestellt.

1. Wirkung bei innerer Anwendung.

Ich begann damit, die Wirkung des Helleboreins bei innerer (endocardialer) Anwendung festzustellen, wie dies auch Williams, Dreser, Durdafi u. A. gethan hatten. Curve I und II geben den Gang der Erscheinungen bei dieser Art der Vergiftung wieder. Sehr deutlich zerfällt, wie man sieht, die Wirkung in zwei Perioden.

Curve 1.

Helleborein

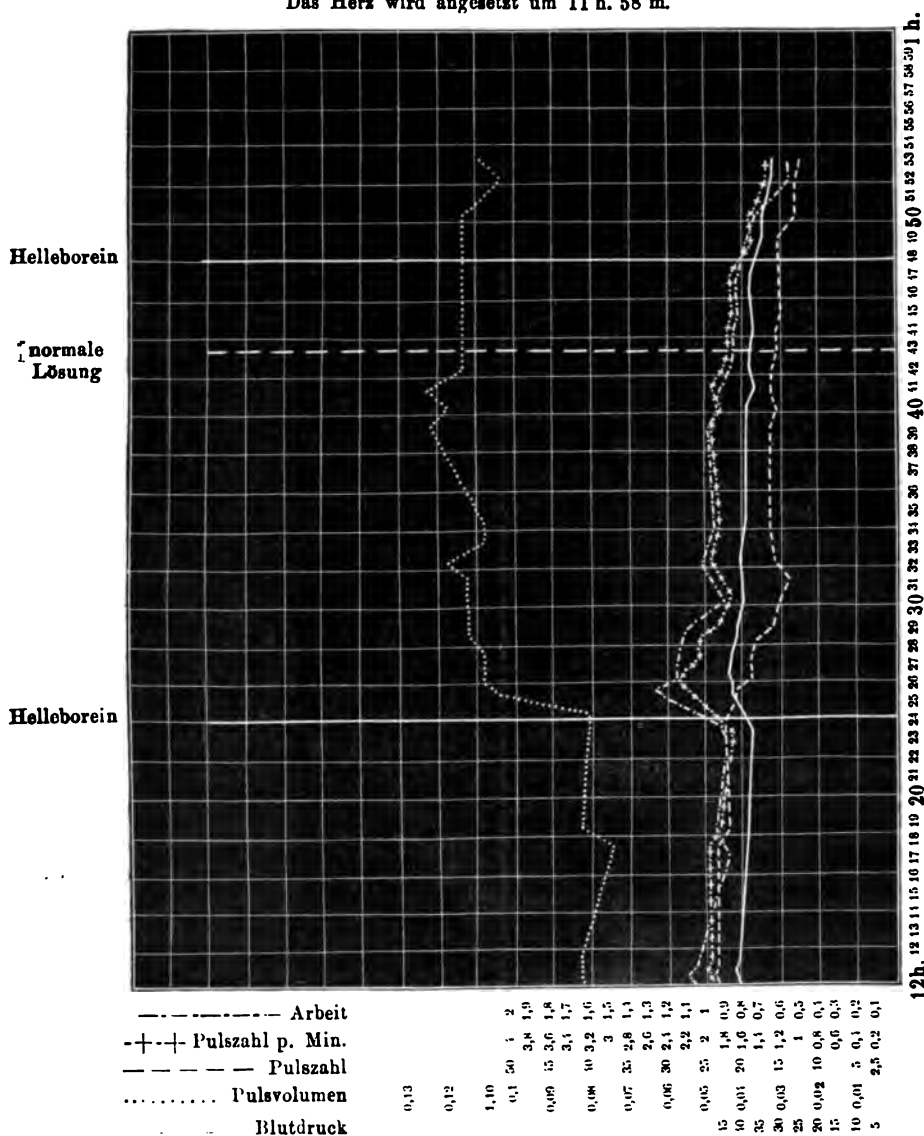


Während der ersten steigt der Blutdruck wesentlich, während der zweiten dagegen sinkt er schnell bis zu Null. Diese zweite Periode entspricht der von Schmiedeberg beschriebenen Peristaltik.

Die Blutdruckerhöhung tritt in einigen Fällen sofort ein, nachdem die Giftlösung mit dem Endocard in Berührung kommt (siehe Curve II); in den meisten Fällen dagegen etwas später. Sie ist viel

beträchtlicher, wenn man das Herz von Anfang an unter geringem Aortendruck arbeiten lässt, als wenn man es zwingt, eine grosse Arbeit zu leisten.

Curve 2.
Das Herz wird angesetzt um 11 h. 58 m.



Die Grösse der Herzarbeit hängt bei der Art der Versuchsanordnung, bei welcher die Widerstände, die dem abfliessenden

Blute entgegenstehen, constant sind, von zwei Factoren ab, nämlich von der per Minute ausgeworfenen Flüssigkeitsmenge und dem gleichzeitigen Blutdruck. Die ausgeworfene Menge kann ihrerseits aber gesteigert werden entweder durch eine Zunahme des Schlagvolumens des Ventrikels oder durch eine Zunahme der Zahl der Pulse. Die Pulszahl sinkt in den meisten Fällen während der Helleboreinwirkung, aber nicht constant genug, um diese Erscheinung als Regel aufzustellen. Dahingegen ist das Schlagvolumen in jedem Experimente deutlich vergrößert. Wir können also die schon früher bekannte Thatsache bestätigen, nämlich, dass die erste Wirkung des Helleboreins darin besteht, dass das Pulsvolumen vergrößert wird, und die Arbeit gesteigert, mit oder ohne Abnahme der Zahl der Pulse. Ich habe selbst Fälle beobachtet, in denen eine Beschleunigung des Pulses eintrat, und dasselbe beschreibt Stokvis an seinen Fröschen constant.

Nun aber tritt das zweite Stadium ein: der Blutdruck sinkt beträchtlich, die Contraction wird unregelmässig, peristaltisch, und der Ventrikel nimmt eine systolische Stellung an. Die Arbeit lässt schnell nach, und sinkt bald zur Nulllinie.

Der Vorhof im Gegentheil wird gedehnt, steht aber auch bald still.

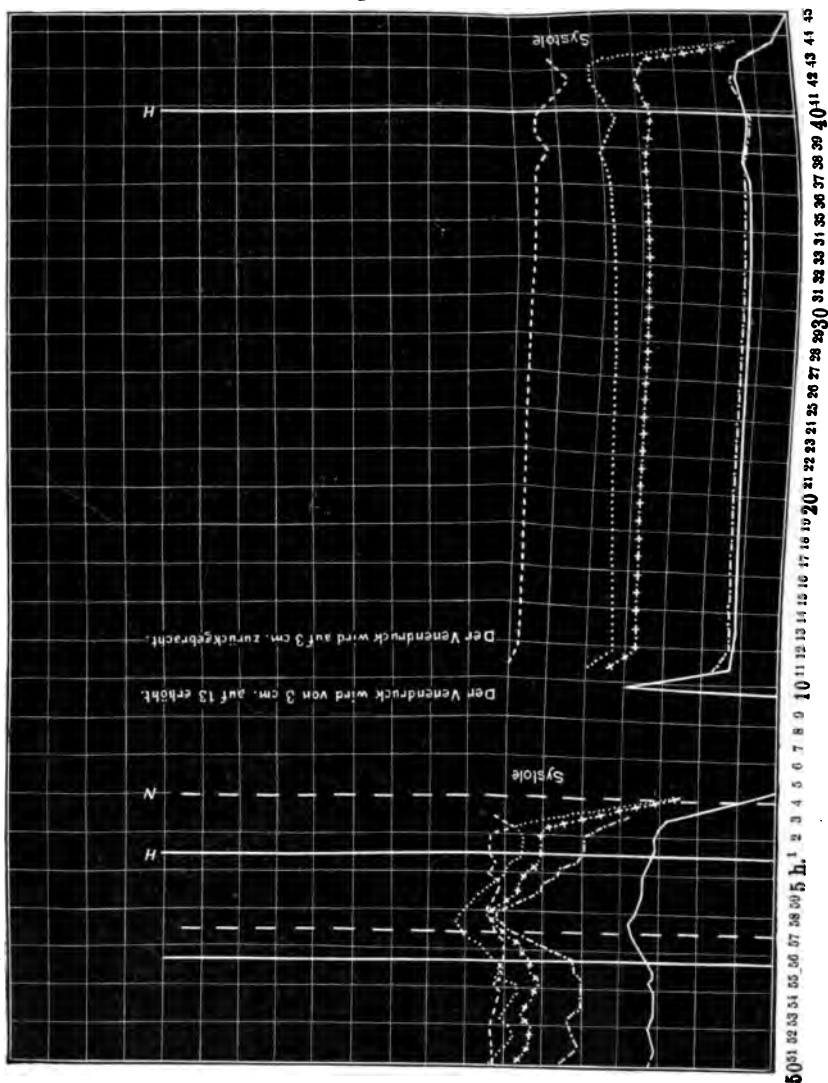
Wie wir wissen, ist der Ventrikel nicht todt; er ist noch fähig, neue Contractionen auszuführen, wenn man ihn künstlich dehnt, indem man den Venendruck erhöht. Diesen alten Versuch Schmiedeborg's habe ich wiederholt, aber bisweilen auch derart geändert, dass ich bei der Dehnung statt Giftflüssigkeit, normale Gummilösung dem Herzen wieder zuführte. Das Herz fing dann, wie Curve III zeigt, wieder zu schlagen an. Brachte ich nun nach wenigen Minuten, wenn das Gift aller Wahrscheinlichkeit nach völlig aus der Herzhöhle entfernt war, den Venendruck auf seinen früheren Werth, so schlug das Herz weiter fort, obwohl es vorher unter demselben Druck still gestanden hatte, und functionirte mehr als eine halbe Stunde, ohne dass eine auffallende Veränderung der Arbeit sich zeigte, mit derselben Pulszahl und demselben Pulsvolumen. Ja, es gelang mir sogar eines Tages neue Contractionsreihen hervorzurufen, ohne das Herz künstlich zu dehnen, weil in diesem Falle der Ventrikel noch nicht ganz zusammengezogen war und so den Durchtritt der giftfreien Nährlösung noch gestattete.

Aus der Curve III ist leicht ersichtlich, dass dieses ausgewaschene Herz nicht mehr dieselben Eigenschaften wie ein völlig normales besitzt: die geleistete Arbeit ist viel geringer, ebenso das Pulsvolumen, und der Ventrikel bleibt in einer halbsystolischen Stellung, wovon

Curve 3.

Das Herz wird angesetzt um 4 h. 15.

normale
Lösung
Helleborein



----- Arbeit
+ + + Puls p. Min.
--- Pulszahl
..... Pulsvolumen
—— Blutdruck

0,12

0,11

0,10	50	4	2
0,09	15	3,8	1,9
0,08	40	3,6	1,8
0,07	35	3,1	1,7
0,06	30	3,2	1,6
0,05	25	3	1,5
0,04	20	2,8	1,4
0,03	15	2,6	1,3
0,02	10	2,1	1,2
0,01	5	2,2	1,1
0,005	2,5	2	1
0,001	1	1,8	0,9
0,0005	0,5	1,6	0,8
0,0001	0,1	1,1	0,7
0,00005	0,05	1,2	0,6
0,00001	0,01	1	0,5
0,000005	0,005	0,8	0,1
0,000001	0,001	0,6	0,3
0,0000005	0,0005	0,4	0,2
0,0000001	0,0001	0,2	0,1

50 41 32 33 34 35 36 37 38 39 40 41 42 43 44 45
10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 32 33 34 35 36 37 38 39 40 41 42 43 44 45

ich mich auch an der Curve des Volumeters überzeugen konnte. Wenn man nun nach einer halben Stunde von neuem Helleborein zuführte, so stieg der Blutdruck wieder, das Volumen der Pulse nahm etwas zu; bald aber traten auch jetzt wieder die gewöhnlichen Vergiftungserscheinungen definitiv auf.

Auf der an der berussten Trommel aufgenommenen Volumen-curve cf. Jacobj S. 362 konnte man aber Folgendes beobachten. Die Volumendifferenz des Ventrikels zwischen der Systole und der Diastole nimmt zuerst zu. Nachher beobachtet man bigeminirte Schläge: die Systole des ersten und die Diastole des zweiten Herzschlags sind länger als normal. Diese Veränderungen können bis zum Stillstand fort dauern. Ferner sieht man, dass die Diastole abnimmt, sodass schliesslich die systolische Linie allein übrig bleibt. Wenn das Herz ausgewaschen wird, dann entstehen neue Pulse, welche auch hier deutlich viel geringer sind als die normalen: das Herz behält ein halb systolisches Aussehen und ist nicht mehr im Stande, sich vollständig bei der Diastole zu dehnen. Das Helleborein ist aber im Stande, jetzt wieder eine neue Vergrösserung des Pulsvolumens zu erzeugen.

Diese Thatsachen werden wir vorläufig auf folgende Weise erklären müssen. Der eigentliche Stillstand des Herzens hängt ab von einem Factor, der bloss durch Contact seinen Einfluss ausübt. Das Verschwinden des Giftes aus dem Herzen genügt, um den Stillstand aufzuheben; so kann eine andauernde Veränderung der Muskelmoleküle nicht die alleinige Ursache dieses Stillstandes sein. Diese dauernde Veränderung ist jedoch vorhanden, das beweist der Umstand, dass der Ventrikel eine systolische Neigung jetzt anhaltend behält, welche auch nach einer halben Stunde sich kaum geändert hat, obwohl während jener ganzen Zeit ungiftige Lösung die Herzhöhle durchströmte. Diese Beeinflussung des Muskels beruht also offenbar auf einer viel tiefer greifenden Aenderung als der Stillstand, welcher durch eine minutenlange Auswaschung beseitigt werden kann. Später werden wir die Art dieses Stillstandes besser untersuchen können. Andererseits darf man aber auch daran zweifeln, dass die Vergrösserung des Pulsvolumens allein von einer Aenderung des Muskels abhängt, denn in mehreren Versuchen sah ich die Steigerung unmittelbar eintreten, nachdem das Gift das Herz erreicht hatte.

Auch sehen wir, wenn wir auf das vergiftete und nachher wieder entgiftete Herz zurückkommen, dass dieses Herz wieder für Helleborein empfindlich geworden ist, und ganz in derselben Weise reagirt,

wie ein vollkommen frisches. Das Pulsvolumen vergrössert sich unmittelbar, und die Arbeit wird gesteigert. Wenn es sich bloss um ein Fortfahren der dauerhaften Muskeländerungen handelte, (die Arbeit hat sich in der letzten halben Stunde nicht geändert) dann müsste die Arbeit gleichmässig auf Null zurückgehen, da das erste Stadium schon lange vorbei war. Wir sehen aber das Gegentheil, das erste Stadium tritt aufs neue ein, genau als ob dieser neue Zutritt eine Reizung hervorgerufen hätte; diese Reizung ist aber so frühzeitig, dass das Gift sich noch nicht wieder über den Muskel dürfte verbreitet haben können. Es erscheint deshalb die Annahme gerechtfertigt, dass es sich hier um eine Reizung des Endocards, der Endocardnerven, handle.

Es ist Zeit, diesen Nerven in der Pharmakologie die wichtige Rolle anzuerkennen, welche sie wahrscheinlich während des Lebens zu spielen haben. Ich glaube, es ist nicht möglich, bei dem jetzigen Stand der physiologischen und histologischen Forschungen anzunehmen, dass ein so gewaltiges Herzgift wie das Helleborein die zahllosen Nervengeflechte nicht beeinflussen sollte und die Erklärung blos in seiner Wirkung auf den Muskel finden kann. Für die Gefässe gilt dasselbe. Heger hat die grosse Empfindlichkeit der Gefässe für verschiedene Substanzen bewiesen und nimmt an, dass es sich um Reflexe handelt, welche von den sensiblen Endothelzellen ausgehen.¹⁾ Sehr wahrscheinlich scheint die Annahme, dass auch das Endocard chemisch äusserst empfindlich sei, und sie beruht nicht nur auf theoretischen Grundlagen, sondern auf mikroskopisch bewiesenen Thatsachen. In den Arbeiten von Smirnow, Heymans und Demoor, V. Schmidt (Dorpat) wird das Endocard genau mit den neuen Methoden untersucht, und ich glaube, ich darf hier die Ausdrücke Schmidt's direct wiedergeben²⁾: „Ich habe schon früher die freie Nervenendigung in dem Endocard beschrieben. Bei mehreren Herzen habe ich verschiedene Geflechte angegeben. Aus diesen Geflechten trennen sich feine Zweige, welche zwischen den Zellen oder in ihnen fein endigen u. s. w. Heymans und Demoor haben auch die Nervenendigungen beobachtet. Sie hatten den Eindruck, dass die feinen Zweige im Protoplasma der Endocardzellen endigen. Meine Beobachtungen stimmen ganz mit denen von Smirnow überein, welcher so wie ich, die Endigungen zwischen den Endothelzellen sah, und sie selbst „Zwischenendothelnerven“ nennt. Diese Endigungs-

1) Auch hat die Arbeit von G. Pagans (Archives italiennes de Biologie T. XXXIII. 1900. p. 1) auf diese Thatsachen ein neues Licht geworfen.

2) Russisches Archiv f. Pathologie. 1897. Aus dem russischen Text übersetzt.

form bewegte mich dazu, ganz im Sinne von Heymans, Demoor und Smirnow zu schliessen, dass es sich hier um sensible Nerven handelt, welche frei zwischen den Elementen des Endocard liegen.“

Natürlich sind diese feinen Endothelialnerven unmittelbar mit dem Gift in Berührung, und wie die Endothelialnerven der Gefässe, lösen sie sofort einen Reflex aus und die Systole wird stärker. Dazu kommt bald die Aenderung der Muskulatur — Zunahme der Elasticität —, und dieser letztere Factor tritt bald ganz in den Vordergrund.¹⁾

Der systolische Stillstand wird offenbar nicht durch diese Muskeländerung allein hervorgerufen, da das Herz sonst nicht mehr fähig sein würde, nach der Ausspülung lange Zeit hindurch eine so bedeutende Arbeit zu leisten. Vielmehr scheint auch hier eine Reizwirkung im Spiele zu sein.

Versuche am atropinirten Herzen bestätigten die Annahme. Es ist ziemlich schwer, eine gute Curve zu erhalten, weil das Atropin den Herzmuskel schwächt und die Erscheinung der Lucianischen Gruppen sehr oft auftritt. Wenn das nicht der Fall ist, ändert das Atropin den Verlauf der Herzleistung nicht, wie aus Controlversuchen ersehen werden konnte.

Bei den meisten derartigen Versuchen sahen wir, dass sofort nach Einwirkung des Helleboreins das Pulsvolumen nicht immer zunimmt und die Pulszahl häufig abnimmt. Diese Erscheinung beruht also gewiss nicht auf Hemmung, was schon bekannt war, und hängt offenbar ab von der grösseren systolischen Kraft und die darauf folgende vollständigere Erschlaffung. Dieses wurde schon von Schmiedeberg und von Böhm behauptet.

Aber im weiteren Verlauf des Versuchs nimmt das Pulsvolumen nicht so schnell ab, und der Stillstand ist nie so plötzlich, wie bei einem nicht atropinisirten Herzen. Obwohl ich mit der gewöhnlichen Gabe vergiftete, konnte am Ventrikel eine deutliche selbstständige Bewegung beobachtet werden, nach einer Zeit, zu welcher sonst bei einfacher Helleboreinwirkung alle Herzen starr und unbeweglich still stehen. Allerdings ist die Arbeit nicht mehr messbar. Der Ventrikel hat eine systolische Form angenommen, und das aus-

1) Anm. Wir haben oft beobachtet, dass, wenn das Herz zu einer grösseren Diastole künstlich gebracht wurde, nicht nur die Diastole, sondern auch die Systole vollständiger ward. Das Herz zog sich weiter zusammen. Die Elasticität spielt wahrscheinlich in dieser Erscheinung eine Hauptrolle. Bei der Digitaliswirkung sehen wir die umgekehrte Erscheinung. Einer stärkeren Systole folgt eine vollständige Diastole. Wenn nun das Gift die Elasticität des Muskels noch vermehrt, so kann die Diastole viel grösser werden und das Schlagvolumen sehr beträchtlich zunehmen.

geworfene Volumen ist fast Null. Böhm hat ganz Recht, wenn er behauptet, dass Atropin den Digitalisstillstand nicht hemme. Dieser tritt immer auf, aber später, und nicht mit derselben Plötzlichkeit wie sonst. Am künstlich durchströmten Herzen sind aber diese Erscheinungen gerade sehr gut sichtbar. Ich habe, der Einfachheit halber, auch mehrere Frösche von derselben Grösse genommen, und sie alle mit derselben Gabe durch Helleboreinlösung vergiftet (10 Tropfen einer 4 proc. Lösung auf das freigelegte Herz; der Bauch war aufgeschnitten, sodass die Flüssigkeit in die Bauchhöhle floss und dann resorbiert wurde). Von 6 Fröschen bekamen drei einige Tropfen Atropin. Die Peristaltik wurde bei allen beobachtet. Der Stillstand trat bei den nichtatropinisirten Thieren nach 7 Minuten, bei den anderen aber erst nach 15 ein.

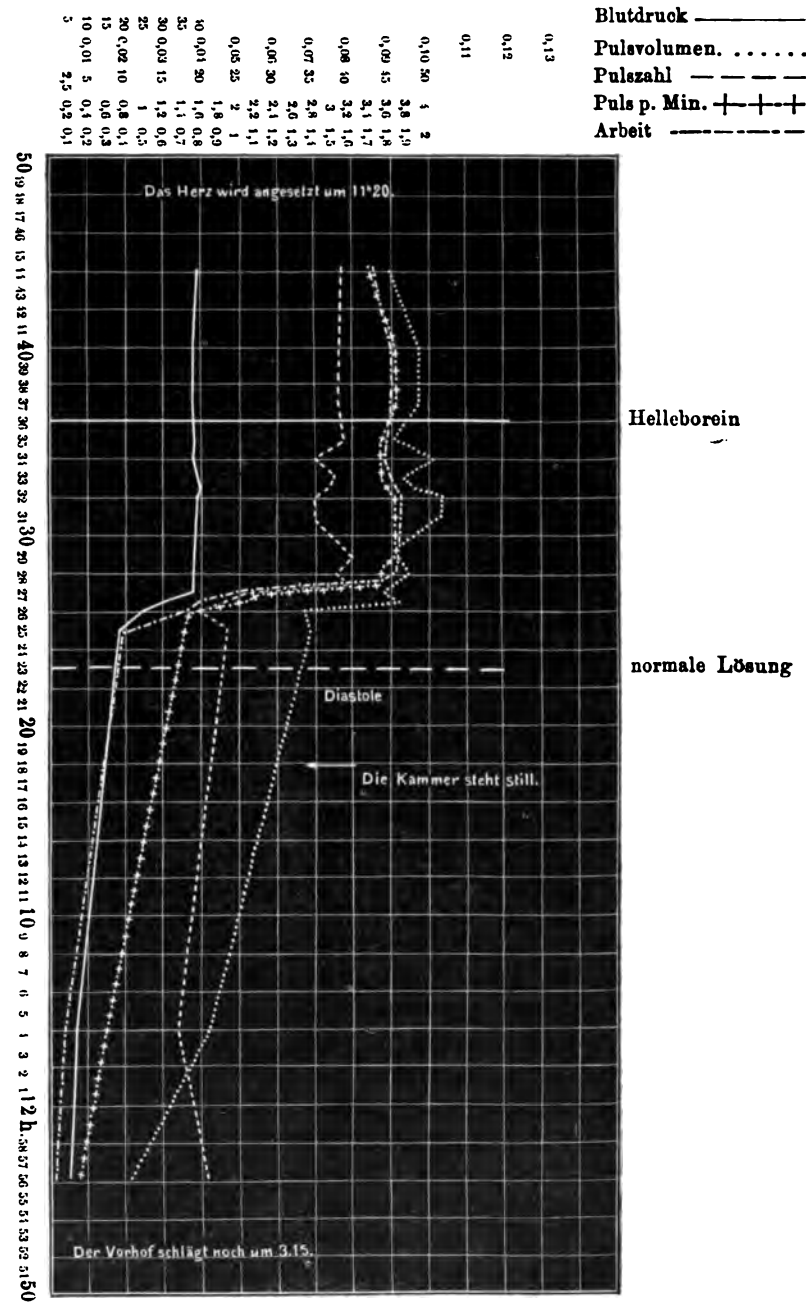
Später werden wir versuchen zu erklären, wie bei einem Stillstand, der vom Hemmungsapparat eingeleitet wird, das Herz auch in Systole stehen bleibt; aber diese Thatsache wird erst verständlich sein, wenn wir die Wirkung bei äusserlicher Anwendung vorher kennen gelernt haben.

2. Wirkung bei äusserlicher Anwendung.

Wie ich oben schon sagte, wurde jener diastolische Stillstand, welchen Jacobj constant bekam, wenn er, statt das Gift mit der Nährflüssigkeit zu mischen, das Herz einfach in eine helleboreinhaltige Lösung tauchte, der Anlass dieser Untersuchung. Diese Erscheinung musste näher untersucht werden.

Im Folgenden möge zunächst die Curve IV (S. 444) den Gang der Erscheinungen bei äusserer Anwendung zeigen. Eine gewisse Zeit lang bleibt, wie man sieht, die Herzarbeit und ihre Factoren, ungefähr constant; in einigen Fällen konnte ich eine leichte Zunahme des Drucks beobachten. Allmählig sinkt der Druck, weil die Pulse langsamer werden, aber diese Periode ist kurz oder fehlt selbst ganz, und plötzlich tritt eine vollständige Veränderung ein. Die Diastolen werden sehr lang, die Systolen stark. Das ausgeworfene Volumen erreicht das Maximum, während die Arbeit durch die verminderte Pulszahl fast auf Null sinkt. Bald wird die Diastole anhaltend, und der Ventrikel steht still, nicht aber der Vorhof. Dieser stösst die Flüssigkeit durch den offenstehenden, schlaff hängenden Ventrikel in die Abflussröhre hindurch und ist im Stande, noch einige Zeit eine gewisse Arbeit zu leisten. Es verdient hierbei wieder beachtet zu werden, dass ebenso, wie beim systolischen Stillstand, den wir früher beobachteten, auch hier der Ventrikel schon

Curve 4.



lange vor dem Vorhof zum Stillstand kommt. Wird das von aussen vergiftete, diastolisch stillstehende Herz nun sich selber überlassen, so ändert sich allmählig seine Form, und nach einer halben Stunde schon ist der Ventrikel deutlich systolisch geworden.

Auch bei dieser Art der Application war es nothwendig, denselben Versuch an einem atropinisirten Herzen anzustellen (cf. Curve V S. 446 und 447). Auch hier sah ich, dass das Pulsvolumen bei der äusseren Anwendung zunimmt, während die Pulszahl sich vermindert. Hier ist aber keine Spur von einem plötzlichen diastolischen Stillstand des Ventrikels zu sehen; die Wirkung setzt sich allmählich weiter fort, und das Herz steht endlich nach langer Zeit in Systole still. Die Arbeit bis zu diesem Stillstand wird ausschliesslich vom Ventrikel erzeugt, nicht vom Vorhof.

Somit scheint folgender Schluss gerechtfertigt: Der diastolische Stillstand hängt bei der äusseren Application von einer Hemmung ebenso ab, wie der Stillstand bei innerer Anwendung. Der Unterschied besteht nur darin, dass im ersten Falle das Herz diastolisch, im zweiten systolisch stille steht.

Aber auch diese scheinbare paradoxe Thatsache lässt sich leicht erklären, wenn wir die Resorptionsbedingungen vom Endocard und vom Pericard aus berücksichtigen. Es besteht offenbar im normalen Thier ein Strom durch die Gewebsspalten, der von der Innenfläche ausgeht und zur Ernährung des Organs dient. Eine Substanz, welche sich in der Herzhöhle befindet, wird von diesem Strom sehr leicht mitgeschleppt und gelangt in kürzester Zeit in den Muskel selbst, wo sie ihre specifische Wirkung auf denselben entfalten kann. In ersterem Falle tritt das Helleborein schnell bis zum Muskel, den es in einen systolischen Zustand (keine Contraction) versetzt. Bei dieser Aenderung der Muskelbeschaffenheit bildet die Elasticitätsänderung die wichtigste Erscheinung. Dann tritt aber eine Reizung des Vagusapparat hinzu, jedoch etwas später, sei es, dass das Gift erst langsam bis zum Vagusendapparat gelangt, oder dass die Hemmungsapparate weniger empfindlich sind. Unwahrscheinlich kommt mir eine Erregung der Vagi durch den veränderten Zustand des Muskels vor, weil eine kurze Auswaschung der Herzhöhle genügt, um die Wirkung zum Verschwinden zu bringen.

Wenn die Hemmungsapparate gereizt wären, könnte keine Diastole mehr eintreten, weil der Muskel jetzt eine diastolische Stellung unmöglich ohne künstliche Dehnung mehr annehmen kann. So ist der Digitalisstillstand ein diastolischer Stillstand durch Hemmung aber in systolischer Stellung, durch die neue Muskelbeschaffenheit.

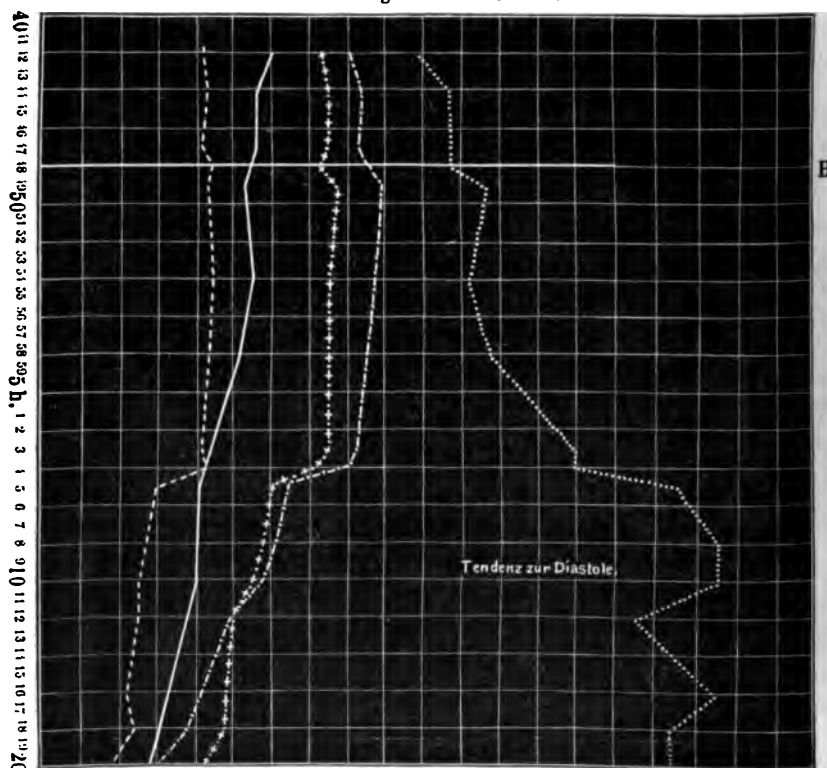
Ganz anders sind die Verhältnisse, wenn das Gift vom Pericard aus in die Muskelsubstanz eindringt. Dann befördert die Osmose und die Diffusion allein den Zutritt des Giftes durch die Wände des Ventrikels, da in dieser Richtung kein Strom besteht.

Curve 5.

5	10	15	20	25	30	35	40	45	50	55	60	65	70	75	80	85	90	95	100
0,01	0,02	0,03	0,04	0,05	0,06	0,07	0,08	0,09	0,10	0,11	0,12	0,13	0,14	0,15	0,16	0,17	0,18	0,19	0,20
2,5	5	7,5	10	12,5	15	17,5	20	22,5	25	27,5	30	32,5	35	37,5	40	42,5	45	47,5	50

Blutdruck ———
 Pulsvolumen
 Pulszahl ———
 Puls p. Min. -+-+-
 Arbeit - - - - -

Das Herz wird angesetzt um 4 h. 20.



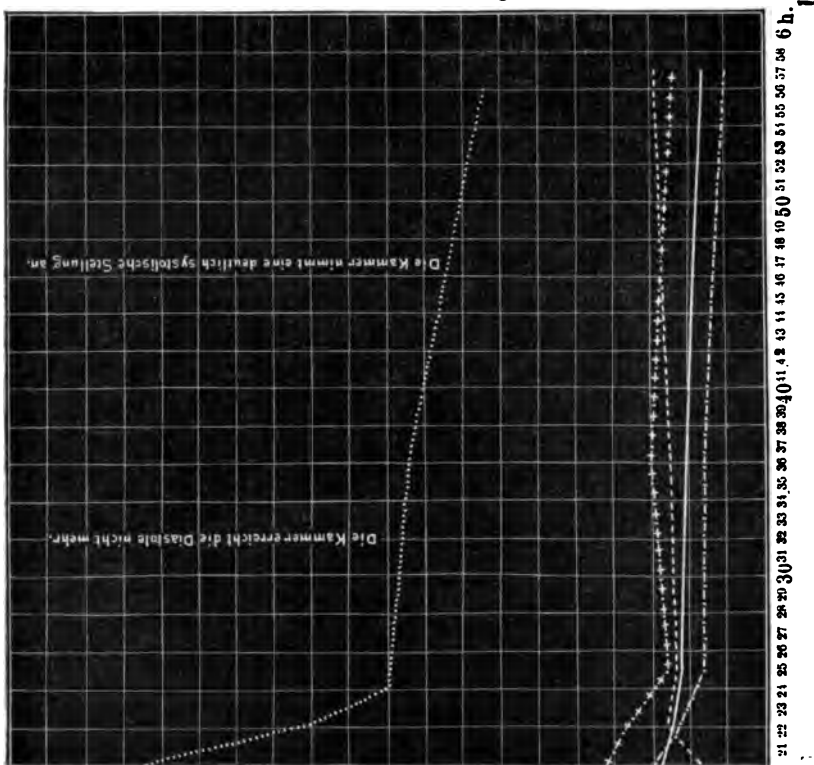
Die Hemmungsapparate werden also getroffen, während der Muskel nur theilweise vom Gift erfasst ist, und die Diastole kann sich dann vollständig ausprägen, wie an einem normalen Herzen. Wird nachher die ganze Wand durchdrungen, so entsteht die Systole.

Ich glaube somit bewiesen zu haben, dass der Stillstand von den intracardialen Hemmungscentren abhängt. Da der Vorhof nicht

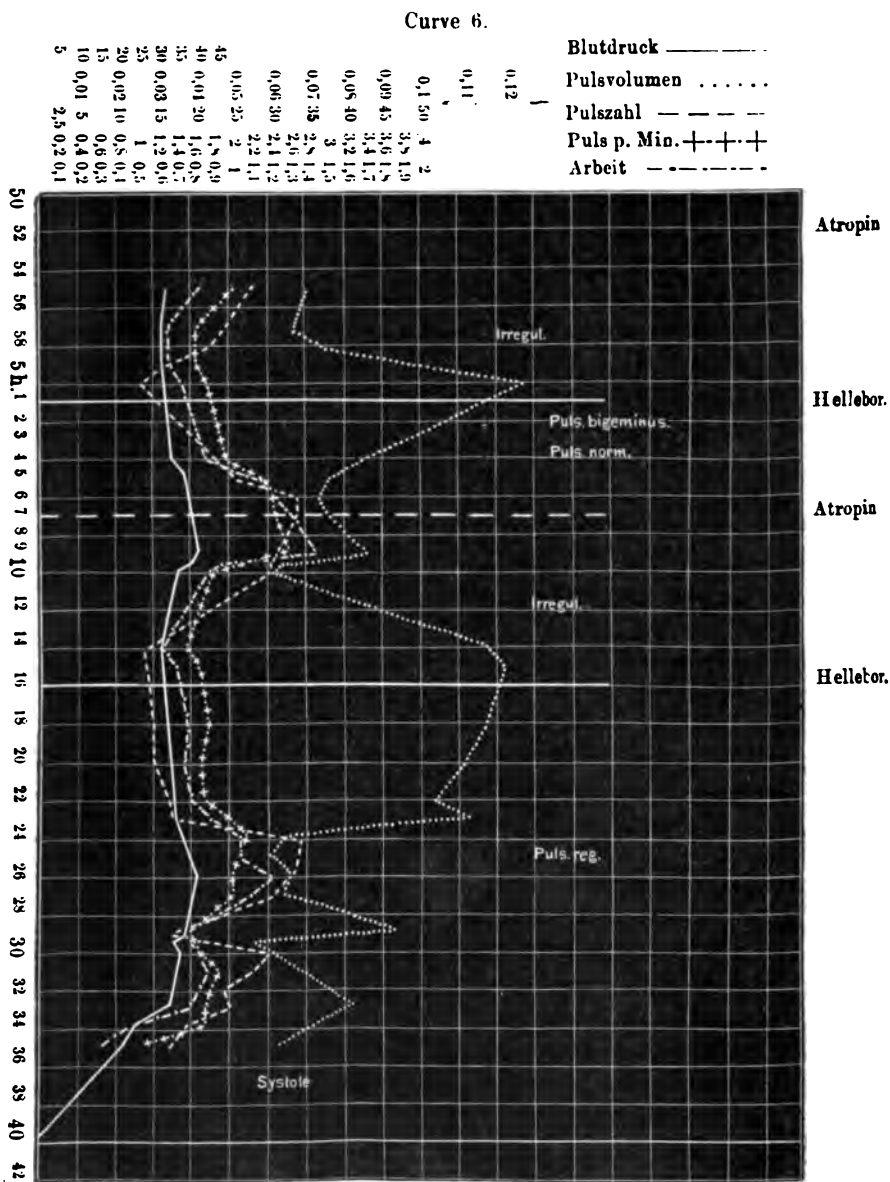
gehemmt wird, so müssen wir annehmen, dass sich im Ventrikel Elemente befinden, welche von einem local wirkenden Einfluss gereizt werden können, und in jenem Falle eine partielle Hemmung des Herzens hervorrufen. Für die Hemmungsnerven bestände also wie für die Erregungswerkzeuge eine besondere Vorrichtung in jedem Herzabschnitt. Diese Auffassung hier weiter zu entwickeln, unterlasse ich.

Wir haben auch einige Beobachtungen gemacht an Herzen, deren Rhythmus unregelmässig geworden war, und welche die bekannten

Curve 5 (Fortsetzung).



Erscheinungen der Luciani'schen Gruppen zeigte. Es ist mir nicht möglich, auf das Wesen dieser Gruppen hier einzugehen. Die Arbeiten von H. Oehrvall werden jeden, der sich für diese Frage interessirt, belehren können. Die Hauptsache ist, dass die Gruppenbildung nicht als ein Ausfall einzelner Impulse des Sinus angesehen wird, sondern nur als Folge davon, dass einzelne Impulse



nicht bis zur Muskulatur des Ventrikels übertragen werden. Oehrvall zeigt, dass die Reizbarkeit des Ventrikels in der Pause herabgesetzt ist.

Die bei Erstickung auftretende Gruppenbildung kann man sehr

leicht am atropinisirten Herzen auch beobachten, wie oben schon erwähnt: die Gruppen sind also gar nicht von einer Vagusreizung abhängig.

Die Curve VI zeigt den Verlauf der Herzarbeit in einem solchen Falle. Auf der Originalcurve sieht man, dass zuerst jede zweite oder jede dritte Contraction schwächer wird. Die erste stärkere Contraction nimmt mehr und mehr zu. Bald sind die kleinen Contractionen fast nicht mehr sichtbar, und einige verschwinden ganz. Von dem Augenblick ist das Pulsvolumen colossal gross geworden, die Pulszahl jedoch zu gering, um die Arbeit aufrecht zu halten. Genau genommen ist die Zahl der Impulse nicht oder wenig verändert; aber bloss einige kommen zum Ausdruck.

Wird nun Helleborein dem Herzen zugeführt, dann sieht man die umgekehrten Erscheinungen. Die kleinen, schwachen Contractionen werden wieder sichtbar, und bald tritt der frühere Rhythmus wieder auf. Das Pulsvolumen ist jedoch etwas grösser als vor der Gruppenbildung, gerade als ob das Gift auf ein normales Herz gewirkt hätte und die Gruppen ausgeblieben wären. Es muss also angenommen werden, dass das Helleborein die Reizbarkeit der Bewegungselemente des Ventrikels erhöht (die Nervengeflechte, wenn wir diese als Erreger der Herzthätigkeit ansehen). Und wahrscheinlich darf man diese Erscheinung so deuten, dass zwar die Reizung der Sinusimpulse allein zu schwach sind, die Reizung durch die Sinusimpulse + Helleborein aber genügend ist, um eine Contraction des Muskels zu erzeugen.

Diese Erscheinung spricht also auch für eine Reizwirkung, selbst wenn man die Reizwirkung als rein myogener Natur betrachtet. Andererseits spricht auch dafür die Beobachtung Böhm's und Schmiedeberg's, dass der Muscarinstillstand durch Helleborein aufgehoben wird. Die Vagusreizung bleibt fortbestehen, aber die Elemente werden local vom penetrirenden Glukosid gereizt. Eine ähnliche Erscheinung tritt auf, wenn man ein Schildkrötenherz mit Kochsalzlösung ernährt; dann wird der Vagus unwirksam.

Endlich glaube ich auch eine nervöse Wirkung annehmen zu dürfen, wenn ich die Thatsache, welche Openchowsky und Bayet u. A. beobachteten, mit in Betracht ziehe. Eine Verschiedenheit der Wirkung auf die zwei Herzhälften kann nicht vom Muskel abhängen, der überall dieselbe Structur zeigt. Eine nervöse Wirkung macht die Erklärung viel leichter, und stimmt mit den anderen Beobachtungen viel besser überein.

Wir können also die Ergebnisse der Untersuchung in folgende Sätze zusammenfassen:

I. Die Wirkung des Helleboreins bei innerlicher Anwendung ist:

- a. eine Vergrößerung des Pulsvolumens, ohne oder mit Abnahme der Pulszahl, und Zunahme des Blutdrucks und der Arbeit,
- b. eine darauffolgende schnelle Abnahme der Arbeit, des Blutdrucks, des Pulsvolumens und selbst der Pulszahl; diese Phase entspricht der Peristaltik;
- c. ein systolischer Stillstand.

Diese Erscheinungen werden von folgenden Factoren bedingt:

- a. unmittelbar nach dem Eintritt des Giftes in den Ventrikel wirkt es, eine Reizung des nervösen Bewegungsapparats des Herzens, eine Zunahme der Systole, mit der davon abhängenden grösseren Diastole,
- b. eine moleculäre Veränderung des Herzmuskels, welche schon von Schmiedeberg eingehend beschrieben worden ist,
- c. zuletzt eine Reizung der Hemmungsapparate, welche den Stillstand bedingt: diese Reizung hängt vielleicht vom veränderten Muskelgleichgewicht ab.

II. Die Wirkung des Helleboreins bei äusserer Anwendung beruht:

- a. auf einer Reizung der Hemmungscentren,
- b. auf einer sehr langsamen Aenderung der Musculatur, welche allmählich dem Ventrikel wieder ein systolisches Aussehen verleiht.

Das Helleborein zeigt also in jedem Falle eine Wirkung 1. auf die Musculatur, dessen Elasticität gesteigert wird und 2. auf alle Nerven Elemente des Herzens, ob verstärkend oder hemmend. Dieser letztere Schluss war vorauszusehen, wenn man bedenkt, wie reich die Herz wand an Nervengeflecht und das Endocard an Nervenendigungen ist.

Erklärung der Curven.

Curve 1. Wirkung des Helleboreins bei innerlicher Anwendung (s. Tabelle I). Das Herz wird am Apparat um 5 Uhr 20 Minuten angesetzt, die Vergiftung findet um 5 Uhr 50 Minuten statt. Systolischer Stillstand um 6 Uhr.

Curve 2. Ebenso bei einer schwachen Helleboreingabe (siehe Tabelle II) (0,0003 Proc.).

Curve 3. Wirkung des Helleboreins (0,0015 Proc.); Systolischer Stillstand, nachher Ausspülung des Herzens mit normaler Albanese'scher Lösung. Zweite Helleboreinvergiftung um 5 Uhr 40 Minuten.

Curve 4. Wirkung des Helleboreins bei äusserlicher Anwendung. Das Herz wird getaucht in eine 0,1 Proc. helleboreinhaltige 0,7 procent. Kochsalzlösung. Die Vergiftung findet um 12 Uhr 4 Minuten statt; der systolische Stillstand um 12 Uhr 22 Minuten. Von jenem Augenblicke an arbeitet der Vorhof allein.

Curve 5. Wirkung des Helleboreins bei äusserlicher Anwendung. Die Nahrung enthält Atropinsalfat.

Curve 6. Wirkung des Helleboreins bei innerlicher Anwendung. (0,0015 Proc.) auf einem atropinisirten, mit Luciani'schen Gruppen schlagendes Herz.

XXIII.

Arbeiten aus dem pharmakologischen Institut zu Göttingen.

1. Ueber den Einfluss der Sauerstoffathmung auf die Strychninwirkung.

Von

Dr. C. Osterwald,

Assistent am pharmakologischen Institut.

Unter Meissner's Leitung stellte im Jahre 1862 Richter¹⁾ in Göttingen Versuche an, welche zeigten, dass man die tödtliche Wirkung des Strychnins am Hunde dadurch erheblich herabsetzen kann und selbst mit mehrfach letaler Dosis vergiftete Thiere ev. noch zu retten im Stande ist, wenn man dieselben curarisirt und gleichzeitig die künstliche Athmung bei ihnen einleitet.

Richter erklärt diesen Erfolg dadurch, dass unter solchen Bedingungen — ohne dass die tetanisirende Wirkung des Strychnins auf die Muskeln zum Ausdruck gelangen und ihre Nachtheile entfalten kann, und bei gleichzeitiger Erhaltung der vegetativen Functionen — das Strychnin theils im Körper zerstört, theils ausgeschieden werden könne.

Leube²⁾ und Rosenthal³⁾ theilten dann 1867 ihrerseits Versuche mit, aus denen hervorging, dass auch ohne Curarisirung durch blosse Einleitung der künstlichen Athmung sich am Kaninchen die durch Strychnin ausgelösten Krämpfe unterdrücken und mit tödtlichen Gaben vergiftete Thiere auf diese Weise retten lassen, dass somit der künstlichen Athmung als solcher ein specifischer Einfluss auf den Verlauf der Strychninvergiftung zukommt, den sie auf eine vermehrte Sauerstoffzufuhr, auf einen Ueberfluss an Sauerstoff im Körper zurückführen zu müssen glaubten.

Den gleichen Erfolg der künstlichen Athmung konnte Uspensky⁴⁾ (1868) auch bei Reflexkrämpfen, die durch andere Gifte, wie

1) Richter, Göttinger gel. Anzeigen. 1862. S. 165.

2) Leube, Archiv f. Anat. u. Physiol. 1867. S. 629.

3) Rosenthal, Compt. rend. T. LXIV. 1867. p. 1142.

4) Uspensky, Arch. f. Anat. u. Physiol. 1868. S. 522.

Brucin, Thebain, Coffein erzeugt waren, beobachten; wirkungslos dagegen erwies sich die künstliche Respiration bei den durch Picrotoxin und Nicotin bedingten Krämpfen; ihr Einfluss beschränkte sich also offenbar auf die den Charakter wahrer Reflexkrämpfe tragenden Krampfformen. Hiermit würden auch die Beobachtungen von Westphal¹⁾ und Laschkewitz²⁾ in Uebereinstimmung zu bringen sein, von denen der erstere die Krämpfe künstlich epileptisch gemachter Meerschweinchen durch die künstliche Respiration unbeeinflusst sah, während Laschkewitz 1872 einen Fall von Lyssa mittheilt, bei dem er durch Inhalation von Sauerstoff — eine im Sinne von Leube's Auffassung der künstlichen Athmung entsprechende Maassnahme — regelmässig die Krampfanfälle zu unterdrücken in der Lage war.

Sowohl vom theoretischen als auch praktischen Standpunkt aus musste es von Interesse sein, Klarheit darüber zu gewinnen, in welcher Weise dieser günstige Einfluss der künstlichen Athmung zu Stande komme; ob es sich wirklich um die Folge des durch diese Form der Athmung gesteigerten Gaswechsels d. h. einer vermehrten Sauerstoffzufuhr zum Blute handle, eine Annahme, die auch Laschkewitz' Erfahrung nahe legte, oder ob noch andere Factoren in Frage kämen.

Von diesem Gesichtspunkte aus liess denn auch Buchheim 1870 von Ebner³⁾ die Leube-Rosenthal'schen Versuche wiederholen. Auch er konnte die von diesen angegebene Thatsache an sich bestätigen, hinsichtlich der Erklärung gelangt er aber zu dem Ergebniss, dass die Unterdrückung der Krämpfe mit dem vermehrten Gaswechsel in der Lunge in keiner directen Beziehung stehe, vielmehr die Erfolge auf die mit der künstlichen Athmung verbundenen passiven Bewegungen des Thieres zurückzuführen seien, welche als das dem Ausbruch der Krämpfe entgegenwirkende Moment angesehen werden müssten.

Auch Brown-Séquard⁴⁾ erkennt 1873 wie Ebner die von Leube und Rosenthal gemachte Beobachtung als zu Recht bestehend an, weicht aber in ihrer Deutung sowohl von diesen als auch von Ebner darin ab, dass er den durch die Einblasungen in

1) Westphal, Verhandl. der Berl. med. Gesellsch. 1869—71. I. Theil. S. 273.

2) Laschkewitz, Gazette médicale de Paris. 1862. Nr. 50.

3) Ebner, Ueber die Wirkung der Apnoe bei Strychninvergiftung. Inaug.-Dissert. Giessen 1870 und Pflüger's Archiv Bd. XI. 1875. S. 175.

4) Brown-Séquard, Archives de physiol. norm. et path. 1872. p. 204; ref. im Centr. f. d. med. Wiss. 1873. S. 196.

die Lunge erzeugten Reiz auf die Vagusendigungen als das die Reflexkrämpfe im Sinne einer Hemmung beeinflussende Moment ansah. Als Beweis dafür, dass dem Sauerstoff kein spezifischer Einfluss bei der künstlichen Athmung zukomme, führt er die von ihm gemachte Beobachtung an, nach der auch Einblasung von Kohlensäure als besonders gutes Reizmittel für den Vagus die Strychninkrämpfe prompt unterdrücke.

Diesen Erfolg der Kohlensäureeinblasung als gegen einen event. Einfluss des Sauerstoffs sprechend zu verwerthen, scheint aber heute doch wohl nicht zulässig, weil wir die Kohlensäure als eine narkotische, d. h. lähmend wirkende Substanz betrachten, welche durch diese ihre Wirkung ähnlich wie das Chloroform oder andere Narkotica die durch Strychnin gesteigerte Reflexerregbarkeit unter gewissen Umständen sehr wohl herabzusetzen und eventuell zu unterdrücken geeignet erscheint.

Ganz abgesehen von diesem Einwand konnte aber auch Filehne bei der Wiederholung der Brown-Séguard'schen Versuche zwar die den Strychninkrampf günstig beeinflussende Wirkung der künstlichen Athmung, nicht jedoch die der Kohlensäureeinblasung constatiren.

Obgleich somit 1873 die Leube-Rosenthal'schen Beobachtungen schon von verschiedenen Seiten bestätigt waren, erschien in diesem Jahre noch eine Arbeit von Rossbach und Jochelson²⁾, welche auffallender Weise auf Grund der von ihnen angestellten Versuche jeden Einfluss der künstlichen Athmung auf die Strychninwirkung in Abrede stellten, ja sogar in den Lufteinblasungen ein den Ausbruch der Krämpfe begünstigendes Moment sahen. Da in dieser „vorläufigen Mittheilung“ alle näheren Angaben über die Ausführung der Versuche fehlen, so kann eine Erklärung für dieses negative Resultat nicht wohl gegeben werden; Rossbach's Ansicht ist jedoch meines Wissens kein weiterer Autor beigetreten.

Im folgenden Jahre wurden nun aber von Ananoff³⁾ in Petersburg Versuche angestellt, welche ein erneutes Interesse an der ins Stocken gerathenen Frage sehr wohl hätten erwecken können, wenn dieselben nicht allem Anscheine nach dadurch, dass sie im Original in russischer Sprache veröffentlicht wurden, unbeachtet geblieben

1) Filehne, Müller's Archiv f. Anat. u. Physiol. 1873. S. 361.

2) Rossbach und Jochelson, Centralbl. für die medic. Wissenschaften. 1873. Nr. 24.

3) Ananoff, Therapeut. Anwendung der Sauerstoffinhalation. Broschüre. Petersburg 1873. Auszug im Centralbl. f. die medic. Wissenschaften. 1874. Nr. 27.

wären. Ananoff constatirte nämlich in Uebereinstimmung mit dem Versuchsergebniss Laschkewitz', dass auch ohne künstliche Athmung durch blosse Einathmung von Sauerstoff, d. h. also ohne passive Bewegungen der Versuchsthiere und ohne dass anderweitige die Luftwege treffenden Reize in Frage kommen, der Strychnintetanus am Kaninchen unterdrückt werden kann und tödtlich vergiftete Thiere, so lange sie Sauerstoff athmen, am Leben bleiben, um erst nach Aussetzung von Sauerstoffinhalation in Krämpfe verfallend zu Grunde zu gehen.

Diese Versuche, welche, wenn sie bestätigt wurden, entschieden von Bedeutung für die Klärung der Frage zu werden versprochen hätten, scheinen indessen damals den Interessenten entgangen zu sein. Buchheim ¹⁾ erwähnt diese Arbeit nicht, obgleich er 1875, nochmals das Thema aufnehmend, speciell auf die Annahme einer ev. Sauerstoffwirkung eingeht und sich dabei auf das energischste gegen die Auffassung ausspricht, als ob die durch die künstliche Athmung bedingte vermehrte Sauerstoffzufuhr in den Leube'schen Versuchen die Ursache der günstigen Beeinflussung der Krämpfe sein könne. Ja, Buchheim erklärt sogar zum Schluss seiner Abhandlung ganz direct: Wenn wir aber finden, dass beim Aufenthalte in comprimierter Luft oder beim Einathmen von reinem Sauerstoffgas eine Besserung gewisser krankhafter Erscheinungen eintritt, so werden wir diese aus anderen Ursachen, als dem erhöhten Sauerstoffgehalt des Blutes abzuleiten haben.

Im Jahre 1878 wird dann von Pauschinger ²⁾ und 1880 von Richet ³⁾, welche beide offenbar infolge Rossbach's negativen Resultates sich dieser Frage wieder zuwandten, eine nochmalige Prüfung der Leube'schen Versuche vorgenommen, die bei beiden zu einer neuen Bestätigung derselben führt. Endlich 1883 sucht noch Eckhardt ⁴⁾ der Frage eine neue Seite abzugewinnen, indem er als Erklärung für die Leube-Rosenthal'schen Ergebnisse eine, wie er meint, durch die künstliche Athmung bedingte verzögerte Resorption des subcutan injicirten Giftes heranzieht.

Mit dieser Eckhardt'schen Publication schliesst dann aber merkwürdiger Weise die Reihe der Untersuchungen über dieses Thema zunächst völlig ab; wenigstens ist es mir nicht gelungen in der

1) Buchheim, Archiv f. experiment. Pathol. u. Pharmacol. Bd. IV. 1875. S. 145.

2) Pauschinger, Archiv f. Anat. u. Physiologie. 1878. S. 401.

3) Richet, Comp. rend. T. XCI. p. 131. 1880.

4) Eckhardt, Beiträge zur Anat. u. Physiol. Bd. X. S. 55.

Litteratur noch irgend welche diesen Gegenstand behandelnde Untersuchungen zu finden.

Man gewinnt somit den Eindruck, dass, nachdem auf Grund der Buchheim'schen Darlegungen die Möglichkeit, den günstigen Einfluss auf veränderte respiratorische Vorgänge zurückzuführen, ausgeschlossen erschien, und für die Erklärung der Erscheinung nur noch nebensächliche Momente in Frage kamen, niemand mehr Neigung hatte, sich mit dem Thema zu befassen. So unterblieb auch die Controle der Ananoff'schen Versuche bisher.

Es veranlasste mich nun Herr Prof. Jacobj, der Frage wieder näher zu treten und zunächst orientirende Versuche an Mäusen anzustellen, um zu sehen, ob, wenn man die Bedingungen des Sauerstoffeinflusses so günstig wie möglich gestaltet und alle anderen Nebeneinflüsse vermeidet, d. h. wenn man die sich frei bewegenden Thiere direct in eine Sauerstoffatmosphäre bringt, ein Einfluss auf die Strychninvergiftung sich constatiren lasse.

Die Maus erwies sich allerdings als ein für diesen Zweck nicht sehr geeignetes Versuchsthier, einmal wegen der minimalen Gift-dosen, mit denen man operiren muss (0,03 mg Strychnin. nitr. tödtet bereits die meisten Mäuse), und zum andern wegen des oft verschiedenen Verhaltens gleich schwerer Thiere gegen das Gift. Aus einer grossen Reihe von Versuchen (ich injicirte über 50 Mäusen Strychnin) trat jedoch hervor, dass bei den Mäusen in einer an Sauerstoff reichen Atmosphäre die Reflexerregbarkeit und die sonstigen Vergiftungserscheinungen nach Injection einer nicht letalen Dosis in geringerem Grade auftraten als an den Controlthieren in Luft und dass nach einer tödtlichen Gabe die Controlthiere stets nach 10 bis 15 Minuten, die Mäuse in Sauerstoff gewöhnlich erst nach mehreren Stunden starben. Zweifellos war also der Vergiftungsverlauf in der Sauerstoffatmosphäre einerseits ein protrahirter, andererseits entschieden leichter als in gewöhnlicher Luft; so erschien ein weiteres Eingehen auf den Gegenstand angezeigt und die Versuche wurden deshalb an Meerschweinchen wiederholt, weil diese einmal bei ihrer bekannten Toleranz gegen Strychnin verhältnissmässig grosse und deshalb leicht genau dosirbare Gaben vertragen und zum andern die einzelnen Thiere sich viel gleichartiger dem Gift gegenüber als Mäuse verhalten.

Zunächst möchte ich noch bemerken, dass eine Gewöhnung an Strychnin, wie sie von manchen Autoren behauptet wird, bei subcutaner Einführung des Giftes mir weder bei Mäusen noch bei Meerschweinchen aufgefallen ist; selbst durch wochenlang fortgesetzte

Injection einer allmählich steigenden Menge liess es sich nicht verhindern, dass das Versuchsthier, als eben die letale Dosis erreicht war, im Strychninkrampf endete.¹⁾ Die gewiss vorhandene cumulirende Wirkung bei aufeinanderfolgenden Strychningaben vermeidet man durch eine 4—5tägige Pause zwischen den einzelnen Injectionen sicher. Absichtlich habe ich einzelne Thiere zu mehreren Versuchen gebraucht, um dem Einwurf, das eine Thier sei toleranter gegen das Gift als das andere, begegnen zu können, ein Einwurf, der auch bei den Meerschweinchen nicht ganz von der Hand zu weisen ist.

Als krampferregende Dosis habe ich für das Meerschweinchen bei subcutaner Injection einer 0,2 proc. Lösung 0,34—0,35 mg Strychnin. nitric. auf 100 g Körpergewicht ermittelt. Die seiner Zeit von Leube gemachte Angabe, dass diese Thiere ohne Schaden 1 mg auf 100 g Körpergewicht vertragen, kann sich nur auf Application per os beziehen und scheint selbst da nach Rummo's Versuchen bei den heutigen reinen Präparaten noch viel zu hoch zu sein. Brunner²⁾ giebt übereinstimmend mit meiner Ermittlung 0,36 bis 0,38 mg auf 100 g als tödtliche Dosis für Meerschweinchen an.

Ich wählte nun zu einem Versuch 2 gleich schwere (je 450 g), aus einem Wurf stammende Meerschweinchen aus, von denen das eine — A — bereits 15 Minuten vor der Injection und auch während des Versuches unter einer grossen Glocke sass, in die Sauerstoff von einem Gasometer aus vom Boden aus ein- und oben durch ein Wasserventil ausströmte; das andere — B — sass unter einer gleichen Glocke in atmosphärischer Luft. Als Reiz zur Prüfung der Reflexerregbarkeit, die ja als erstes und hauptsächlichstes Symptom vor allem zu beobachten ist, diente mir bei allen Versuchen ein leichter Schlag gegen die Wand der Glasglocke. Das Ergebniss dieses Versuches war das folgende:

Versuch I.

A (in Sauerstoff)	B (in Luft)
3 h. 39 m. Injection von 0,34 mg Strychn. nitric. auf 100 g Körpergewicht.	
3 h. 50 m. Reflexsteigerung ange-	deutlich ausgesprochen.
deutet.	
3 h. 57 m. Reflexsteigerung ange-	sehr stark.
deutet.	

1) Rummo gelang es gleichfalls nicht, auf subcutanem Wege Strychnin-„Mithridatismus“ hervorzurufen. La Rif. med. 1893. p. 232, ref. im Centralbl. f. Bakteriologie u. Paras. Bd. XV. 1894. S. 513.

2) Brunner, Fortschritte der Medicin Bd. XVI. 1895. Nr. 10.

4 h. — m. Reflexsteigerung angedeutet.	Das Thier springt bei jedem Schlag an der Glocke in die Höhe.
4 h. 05 m. Reflexsteigerung deutlich.	Hintere Extremitäten steif und gespreizt; fortwährend verlaufen Zuckungen über den Körper des Thieres.
4 h. 10 m. Reflexsteigerung angedeutet.	Status id.
4 h. 25 m. Reflexsteigerung geschwunden.	deutlich ausgesprochen.
4 h. 30 m. normal.	Reflexsteigerung geschwunden.

Der Vergiftungsverlauf war also, wie nach den Versuchen an Mäusen auch zu erwarten, trotz gleicher Thiere und gleicher Dosis ein ganz verschiedener; während das Meerschweinchen A im Sauerstoff eine nur für wenige Minuten deutlich erkennbare Erhöhung der Reflexthätigkeit zeigt, stellen sich bei B derartige Vergiftungssymptome ein, dass sie nur noch durch den Ausbruch des Tetanus gesteigert werden können.

Um mich zu überzeugen, dass nicht doch etwa individuelle Verschiedenheiten zwischen den beiden Meerschweinchen bezüglich ihrer Empfänglichkeit für Strychnin bestehen, wiederholte ich 5 Tage später den Versuch mit dem Unterschiede, dass diesmal B in Sauerstoff gesetzt wird und A in gewöhnlicher Luft bleibt; jedem werden 0,35 mg Strychn. nitr. auf 100 g Körpergewicht injicirt, also eine sichere Krampfdosis.

Versuch II.

A (in Luft)	B (in Sauerstoff)
11 h. 18 m. Injection von 0,35 mg Strychn. auf 100 g Körpergewicht.	
11 h. 25 m. Reflexsteigerung deutlich.	Keine Reflexsteigerung.
11 h. 28 m. Tetanischer Krampfanfall, ca. $\frac{3}{4}$ Min. anhaltend.	Reflexsteigerung angedeutet.
11 h. 30 m. Erneuter Tetanus, fast ununterbrochen 5 Min. andauernd.	" "
11 h. 40 m. Die Krämpfe haben aufgehört, Thier liegt erschöpft da.	Keine Reflexsteigerung.

In ausgesprochener Weise tritt hier also die heilsame Wirkung des Sauerstoffs hervor. Verschiedenheit der Thiere und ihres Verhaltens gegen Strychnin, ein Einwand, der früher gegen die Erfolge der künstlichen Athmung erhoben ist, kann bei dieser Versuchsanordnung nicht in Frage kommen und wohl ebensowenig irgend ein anderer die Vergiftungserscheinungen mildernder Factor als nur die vermehrte Sauerstoffzufuhr.

Man kann die letale Dosis selbst beträchtlich überschreiten und wird bis zu einer gewissen Grenze stets den gleichen Effect mit der Sauerstoffzufuhr erzielen, wie der folgende Versuch zeigt. Zwei wiederum genau gleich schwere Thiere (440 g) bekommen je 0,5 mg Strychnin auf 100 g Körpergewicht subcutan injicirt, das eine sitzt wie vorhin im Sauerstoff, das andere in Luft.

Versuch III.

Meerschweinchen in Luft.	Meerschweinchen (bereits seit 10 h.) in Sauerstoff.
10 h. 20 m. Injection von 2,2 mg Strychn. nitric.	
10 h. 37 m. Reflexsteigerung sehr stark.	angedeutet?
10 h. 40 m. Spontane Zuckungen. Heftiger Krampf.	Bewegt sich unter der Glocke ohne irgend welche Steifigkeit, Zittern oder dergl.
10 h. 43 m. Erneuter Tetanus.	Sitzt ruhig, scheinbar behaglich unter der Glocke.
10 h. 46 m. —	
10 h. 47 m. Todt.	Keine Wirkung ersichtlich.
11 h. — m. —	„ „ „
11 h. 15 m. —	„ „ „

Selbst eine Gabe von 3,5 mg Strychnin vertrug im Sauerstoff ein 600 g schweres Thier (also fast 0,6 mg auf 100 g), ohne einen ausgesprochenen Krampf zu Tage treten zu lassen; erst 0,7 mg auf 100 g (d. h. 4,5 mg Strychnin bei 640 g Körpergewicht) liessen trotz reichlicher Sauerstoffzufuhr heftige Krämpfe zum Ausbruch kommen und das Thier nach Verlauf von 8 Stunden der neben der Erregung sich einstellenden Lähmung erliegen.

Ist nun eine vermehrte Sauerstoffzufuhr im Stande, in so erheblicher Weise die Vergiftungserscheinungen des Strychnins zu mildern oder ganz aufzuheben, so müsste angenommen werden, dass wahrscheinlich schon der normale Sauerstoffgehalt der Luft einen gewissen günstigen Einfluss in diesem Sinne mit auszuüben vermag; und man durfte demnach erwarten, durch eine Entziehung von Sauerstoff den Verlauf der Strychninvergiftung in einem für das Thier nachtheiligen Sinne beeinflussen zu können und Meerschweinchen gewissermassen empfänglicher für das Gift in sauerstoffarmer Luft zu finden als in normaler.

Natürlich ist mit Versuchen dieser Art nicht der gleiche Effect zu erzielen wie bei dem umgekehrten Verfahren; denn während man den Sauerstoffgehalt der Athmungsluft steigern kann bis zur reinen O-Atmosphäre, darf man mit der Entziehung dieses Gases ja nur bis

zu 12—10 Proc. heruntergehen, sollen die sonst eintretenden dyspnoischen Erscheinungen vermieden werden.¹⁾ Immerhin aber glaube ich, dass die folgenden Versuche den von uns vermutheten thatsächlich bestehenden ungünstigen Einfluss der sauerstoffarmen Luft zur Genüge klar hervortreten lassen.

Um bei diesen Versuchen, wo ich immer Probe und Gegenprobe an demselben Thier anstellte, einen heftigen, vielleicht tödtlichen tetanischen Krampfanfall zu vermeiden und doch alle Vergiftungssymptome bis zu den leichteren Krampfanfällen hin genau hervorrufen und beobachten zu können, wählte ich eine Injectionsmethode derart, dass ich den Meerschweinchen zunächst 1,0 mg und dann von 15 zu 15 Minuten 0,5 mg salpetersaures Strychnin unter die Haut spritzte.

Versuch IV.

Einem 650 g schweren Meerschweinchen, dem ich schon einige Wochen früher auf diese Weise 4,5 g Strychnin in sauerstoffreicher Luft beigebracht hatte, worauf hochgradige Reflexsteigerung, jedoch kein Krampfanfall zu Tage trat, injicirte ich nun das Gift in gewöhnlicher Luft und sah hier nach 4 mg einen Krampf eintreten. Nach Verlauf einer weiteren Woche führte ich dem Thiere unter der Glocke Luft zu, welcher von einer 5 procent. Lösung von Pyrogallol in Kalilauge der Sauerstoff entzogen war und injicirte das Gift in der gleichen Weise wie vorher.

Wäre nun die mit der gesteigerten Athemthätigkeit verbundene Muskulararbeit und Bewegung des Thieres wirklich das günstige Moment bei der künstlichen Respiration gewesen, wie es Buchheim annahm, so hätte man bei diesem Versuch, wo die Entziehung des Sauerstoffs bis zum Auftreten von leicht dyspnoischen Erscheinungen betrieben wurde, zum mindesten dieselbe, wenn nicht eine leichtere Giftwirkung wie vorher, erwarten dürfen. Statt dessen stellte sich hier in der sauerstoffarmen Atmosphäre bereits nach 3,5 mg der typische Strychninkrampf ein, auch war der sonstige Vergiftungsverlauf deutlich heftiger als in der gewöhnlichen Luft, ganz abgesehen von dem in Sauerstoff. Um jedoch sicher jede Cumulativwirkung ausschliessen zu können, wiederholte ich mit demselben Thiere nach abermaliger Pause von 6 Tagen genau den vorletzten Versuch, erhielt jedoch ganz dasselbe Bild des früheren Versuches und sah auch erst wieder nach 4 mg einen Krampfanfall in der normalen Luft auftreten.

1) W. Müller, Annalen der Chemie und Pharmacie Bd. CVIII. — Dohmen, Arbeiten aus dem Bonner physiol. Institut. 1865.

Einem anderen Meerschweinchen (635 g) injicierte ich in normaler Luft nach und nach 4 mg Strychnin, ohne dass sich ein ausgesprochener Krampf einstellte; dieselbe Menge in der gleichen Zeit in der sauerstoffarmen Luft eingeführt, liess jedoch das Thier im heftigen tetanischen Krampfe verenden.

Bei dieser zuletzt befolgten Injectionsmethode dehnte sich ein solcher Versuch und damit zugleich der Aufenthalt des Thieres in der sauerstoffarmen Luft gewöhnlich auf annähernd 2 Stunden aus; dass jedoch auch schon eine einmalige Injection einer nach dem Körpergewicht berechneten Giftmenge und eine dementsprechende kürzere Sauerstoffentziehung schwerere Symptome verursachen kann, darf wohl aus den beiden folgenden an demselben Thier angestellten Versuchen geschlossen werden, wo selbst die etwas grössere Dosis bei normalem Sauerstoffgehalt der Luft den leichteren Vergiftungsverlauf bedingte.

Versuch V.

Meerschweinchen, 520 g.

In normaler Luft	In O-armer Luft (schon 20 Min. vor der Injection)
Injection von 0,33 mg	0,32 mg Strychn. nitr. auf 100 g Körpergewicht
10 m. post inject. Reflexsteigerung angedeutet.	erheblich.
12 m. post inject. Reflexsteigerung deutlich.	sehr stark.
15 m. post inject. Reflexsteigerung sehr stark.	heftiger tetanischer Anfall (das Thier wird in die freie Luft ge- bracht).
18 m. post inject. Reflexsteigerung sehr stark. Es verlaufen einzelne Zuckungen über den Körper des Thieres.	Zweiter leichter Krampfanfall.
25 m. post inject. Derselbe Zustand.	Das Thier scheint sich zu erholen.
40 m. " " Vergiftungssym- ptome schwinden.	Keine Wirkung mehr wahrnehmbar.

Der Vollständigkeit halber kann ich noch hinzufügen, dass diesem Meerschweinchen 6 Tage nach dem letzten der vorhergehenden Versuche bei Sauerstoffzufuhr 0,38 mg Strychnin auf 100 g Körpergewicht gegeben wurde, ohne dass auch nur eine Steigerung der Reflexthätigkeit nach dieser sonst letalen Dosis zu beobachten gewesen wäre.

Als wir noch mit diesen Versuchen beschäftigt waren, erschien eine Arbeit Falk's, die über den Verbleib des Strychnins bei den toleranten Thieren Aufschluss bringen sollte; da die Vögel und unter ihnen besonders Hühner wegen ihrer hohen Widerstandskraft gegen

das Alkaloid bekannt sind, hatte Falk ¹⁾ einem Huhne grosse Strychninmengen beigebracht und konnte darauf feststellen, dass von diesen nur 10 Procent im Koth, Harn und in den einzelnen Organen des Thieres wiederzufinden waren — 90 Procent waren im Thierkörper zerstört, jedenfalls nach den angestellten Untersuchungen in eine ungiftige Substanz überführt. Nach den Erfahrungen, die wir nun mit einer vermehrten Sauerstoffzufuhr bei der Strychninvergiftung der Meerschweinchen gemacht hatten, und besonders mit Rücksicht auf den von den Säugethieren erheblich abweichenden Bau der Respirationsorgane der Vögel, lag der Gedanke nahe, dass hier möglicherweise in der normalen Luft schon eine bessere, energischere Ausnutzung des Sauerstoffs stattfindet, welche zur Zerstörung des Giftes beiträgt und somit als Erklärung für die grosse Toleranz der Vögel heranzuziehen ist.

Es wäre nun interessant gewesen, bei den Hühnern den Einfluss einer vermehrten oder verminderten Sauerstoffzufuhr auf die Giftwirkung zu beobachten, leider konnte ich jedoch nur an Zwerghühnern diesbezügliche Versuche anstellen, weil die vorhandenen Glasglocken für ein ausgewachsenes Huhn zu klein waren; und wenn auch das Zwerghuhn sich dem Gift gegenüber wieder anders verhält, besonders empfindlicher ist als das gewöhnliche Huhn und wegen Mangels an Thieren nur einige wenige Versuche angestellt werden konnten, so möchte ich dieselben doch nicht unerwähnt lassen, weil ihr Resultat immerhin mit der eben erwähnten Vermuthung ganz gut übereinstimmt.

Die folgenden Versuche mögen zunächst die Einwirkung des Sauerstoffs bei den Zwerghühnern veranschaulichen.

A — 530 g — (bereits seit 11 h. 25 m. in Sauerstoff)	B — 510 g — (in gewöhnlicher Luft)
11 h. 40 m. Injection von 0,3 mg Strychnin. nitric. (0,2 Proc.) auf 100 g Körpergewicht.	
11 h. 45 m. Keine Wirkung.	Heftiger Krampfanfall (ca. 2 Min. anhaltend).
11 h. 50 m. „ „	Liegt wie leblos mit verlangsamter Athmung da.
12 h. — m. Zittern am ganzen Körper, besonders bei Bewegungsversuchen.	„
12 h. 15 m. Strychnintetanus; richtet sich jedoch gleich wieder auf und erholt sich bald.	„
12 h. 45 m. normal.	todt.

1) Falk, Centralblatt f. d. med. Wissenschaft. 1899. Nr. 29.

Nach 10 tägiger Pause brachte ich dem am Leben gebliebenen Thiere die gleiche Menge Gift nochmals in gewöhnlicher Luft bei und zum Vergleich daneben einem dritten Versuchsthier wieder in Sauerstoff.

A (in Luft)	C — 650 g — (in Sauerstoff bereits seit 10 h.)
10 h. 25 m. Injection von 0,3 mg Strychn. nitr. auf 100 g Körpergewicht.	Keine Wirkung.
10 h. 43 m. Starker Krampfanfall.	
10 h. 46 m. Neuer Anfall.	
10 h. 49 m. " "	Kurzer Krampfanfall; sitzt darauf ruhig da.
10 h. 55 m. Heftiger Anfall; liegt von jetzt an 1 $\frac{1}{2}$ Std. in ununterbrochenem tetanischem Krampfe.	Unverändert.
11 h. — m. Andauernder Tetanus.	Zweiter, stärkerer Anfall (beim Versuch, sich aufzurichten).
12 h. — m. Ebenso.	Noch beschleunigte Athmung.
12 h. 30 m. Der Tetanus hat nachgelassen, das Thier liegt völlig erschöpft da.	Normal.
2 h. 30 m. Hat sich wieder erholt.	—

Der mildernde Einfluss des Sauerstoffs ist ja unverkennbar; allein daraus, dass die Krampfdosis 0,21—0,22 mg auf 100 g beträgt und hier in beiden Versuchen schon bei einer Erhöhung dieser Dosis auf 0,30 mg die ausgiebigste Sauerstoffzufuhr nicht mehr die tetanischen Anfälle zu unterdrücken vermag, geht hervor, dass beim Zwerghuhn eine Bereicherung der Athmungsluft mit Sauerstoff weit geringeren Erfolg als beim Meerschweinchen aufzuweisen hat.

Anders ist es jedoch mit der Sauerstoffentziehung, wie die drei nachstehenden, an demselben Thiere angestellten Versuche zeigen sollen.

Zwerghuhn, 520 g.

In gewöhnlicher Luft	In sauerstoffarmer Luft (bereits 15 Min. vor d. Injection)
Injection von 0,2 mg Strychn. nitr. auf 100 g Körpergewicht.	
10 m. post inject. normal.	Kurzer Krampfanfall.
15 m. " " geringe Athmungsbeschleunigung,	Heftiger Anfall.
20 m. post inject. keine Reflexsteigerung wahrnehmbar.	Neuer Anfall.
25 m. post inject. Leichtes Hin- und Herschwanken.	Leichte Krampfanfälle wiederholen sich fortwährend.
40 m. post inject. Geringe Reflexsteigerung erkenntlich.	Liegt zitternd am Boden.
50 m. post inject. Normal.	Erholt sich allmählich.

Nach neuntägiger Pause injicirte ich dem Thiere in sauerstoffarmer Luft nur

11 h. 33 m. 0,15 mg Strychnin auf 100 g Körpergewicht.

11 h. 40 m. Steifigkeit in den Beinen.

11 h. 47 m. Heftiger tetanischer Krampfanfall. In den nächsten 5 Min. wiederholt leichtere Anfälle.

12 h. 15 m. Erholt sich allmählich von der Erschöpfung.

Solche evidenten Wirkungen, wie sie beim Meerschweinchen mit einer Sauerstoffverarmung der Luft schwerlich zu erzielen sein dürften, weisen doch in Erwägung des verhältnissmässig geringen Erfolges einer Sauerstoffvermehrung offenbar darauf hin, dass diese Zwerghühner bei der „Neutralisirung“ des Strychnins den Sauerstoff der Luft bereits in ausgiebiger Weise in Anspruch nehmen und deshalb durch eine Entziehung desselben relativ mehr benachtheiligt werden als die Meerschweinchen.

Natürlich lassen sich, wie ich nochmals bemerken will, aus diesen wenigen Beobachtungen bei Zwerghühnern keinerlei Schlüsse ziehen, die für Hühner oder überhaupt für Vögel allgemeine Geltung haben könnten; weitere Versuche an einem einwandsfreieren Material hierüber anzustellen, muss ich mir, da ich äusserer Umstände halber jetzt zum vorläufigen Abschluss der Arbeit gezwungen bin, für später vorbehalten.

Bei kurzer Zusammenfassung dieser Ausführung gelangen wir also zu dem Resultat, dass an der vielfach angezweifelten specifischen Wirkung der künstlichen Athmung bei der Strychninvergiftung wohl kein Zweifel mehr bestehen kann und dass in der That die Veränderung der Sauerstoffzufuhr es ist, welche die Giftwirkung des Strychnins nach der einen oder anderen Seite hin beeinflusst. Dieser ausgesprochene Einfluss dürfte aber nur auf die durch die wechselnde Sauerstoffspannung bedingten Veränderungen in den Oxydationsvorgängen des Organismus zurückgeführt werden können. Allerdings muss die Frage, wie diese Oxydationen zu Stande kommen und vor allem, wo sie stattfinden, vor der Hand eine offene bleiben.

XIV.

Aus dem chemisch-mikroskopischen Laboratorium von Dr. M. und Dr. Ad. Jolles in Wien.

Ueber die Beziehungen des Harneisens zum Bluteisen.

Von

Dr. Adolf Jolles und Dr. Ferdinand Winkler.

Das Vorhandensein von Eisen im normalen Urin in quantitativ bestimmbarer Menge ist erst in den letzten Jahren sichergestellt worden, wenn auch die von den einzelnen Autoren gefundenen Zahlen wesentlich von einander abweichen. Socin (Zeitschrift für physiol. Chemie Bd. XV. 1890. S. 98) giebt an, dass der normale Harn bei gewöhnlicher Nahrung meist Spuren von Eisen enthalte, doch seien diese nur qualitativ nachweisbar, von einer quantitativen Bestimmung könne keine Rede sein; auch könnten diese geringen Mengen von Zeit zu Zeit ganz fehlen. Ebenso bemerken Becquerel und Lehmann, dass sie oft Eisen im Urin gefunden, in der Mehrzahl der Fälle aber vermisst hätten.

Boussingault bestimmte die in dem 24stündigen Harn ausgeschiedene Eisenmenge mit 6 mg, Fleischmann mit 3 mg, Magnier (Berichte der deutschen chem. Gesellschaft Bd. VII. 1874. S. 1796) im Mittel aus vierzehn Beobachtungen (3—11 mg) mit 7 mg, E. W. Hamburger (Zeitschrift für physiolog. Chemie Bd. II. S. 191) mit 10 mg und Ch. Pratt (Journ. Am. Chem. Soc. Vol. XIX. p. 382) mit 7 mg. Viel niedrigere Zahlen gab Gottlieb an (Archiv für experim. Path. Bd. XXVI. 1889. S. 139; Zeitschrift für analytische Chemie Bd. XXIX. S. 112), indem er nach Untersuchungen an fünf gesunden Personen (1,59—3,69 mg) als Mittelwerth 2,59 mg fand. A. Guillemonat und L. Lapique (Compt. rend. soc. biol. T. XLIX. p. 345) bemerken, dass die Eisenausscheidung im Urin pro die sicherlich nicht 1 mg erreiche, und ähnliche niedrige Zahlen fanden Ralph Stockman und E. D. W. Greig (Journ. of physiol. Vol. XXI. p. 55) in Versuchen an vier Personen (0,66 mg, 0,73 mg, 1,23 mg und 1,26 mg, somit im Mittel 0,97 mg). L. Lapique (Arch. de physiol. T. XXVII. p. 260) hebt hervor, dass er stets Eisen im Urin gefunden habe, dessen Menge habe immer unter 0,5 mg pro Liter betragen, nur ein einzigesmal habe er 0,6 pro Liter bestimmt. Scherpf

find dagegen viel höhere Zahlen; nach seiner Angabe (citirt bei Zaleski, Archiv f. experiment. Pathol. u. Pharmacol. Bd. XXXII. S. 319) scheidet der erwachsene Mensch täglich im Durchschnitte 9 mg Eisen aus. Die neueren Arbeiten aus der Kobert'schen Schule (R. Kobert, Petersburger med. Woch. 1891, No. 49; Ch. Busch, Arbeiten des pharmakol. Instit. in Dorpat Bd. VII. 1891. S. 40; Damaskin, Arbeiten des pharmakol. Instit. in Dorpat, Bd. VII. 1891. S. 63; Kumberg, ibd.) nehmen die Menge des im Harn während 24 Stunden ausgeschiedenen Eisens im Mittel mit 1,0 mg an. Bei constanter reichlicher Diät fand Busch 0,83 bis 1,27 mg, also im Mittel 1,06 mg pro die, Kumberg bei constanter knapper Diät 0,59—0,64 mg und bei constanter mittlerer Diät 0,47 bis 1,15 mg. Damaskin giebt an, bei gemischter Kost als tägliche Eisenausscheidung 0,51—1,49 mg, im Mittel 1,0 mg und bei Hunger 0,39 mg gefunden zu haben. Hopkins (Guy's Hospital Reports Vol. I. 1894. p. 371) fand 3,7 mg in der 24 stündigen Harnausscheidung, G. Colasanti und T. Jacoangeli (Riforma medica Vol. I. 1894. p. 39) im Mittel aus 12 Beobachtungen (1,4—3,1 mg) als die während des Tages ausgeschiedene Eisenmenge 2,3 mg. W. S. Hall (Archiv f. Anat. u. Physiol., physiol. Abth. 1894, S. 473) fand in seinem eigenen Harn nur 0,5 mg in der 24 stündigen Menge. Eine ähnliche Angabe macht Bunge (Verhandlungen des XIII. Congresses für innere Medicin 1895, S. 135), der die im Urin zur Ausscheidung kommende Eisenmenge pro die auf 0,5—1,5 mg berechnete.

Ueber die Eisenmenge in pathologischen Harnen ist die Litteratur viel spärlicher. Zander (Virch. Arch. Bd. LXXXIV. S. 177) konnte im Harn chlorotischer Personen Eisen nachweisen, und Hopkins (Guy's Hospital Reports Vol. I. 1894. p. 373) fand bei perniciöser Anämie an einem Tage 8,3 mg, aber einige Tage später nur Spuren von Eisen. Damaskin (Arbeiten des pharmakol. Instit. in Dorpat Bd. VII. 1891. S. 63) berichtet, dass er bei einem Manne mit traumatischer Anämie eine tägliche Eisenausscheidung von 0,57—0,76 mg gefunden habe; bei perniciöser Anämie sah er die tägliche Eisenausscheidung bis auf 3,08 mg, bei Nephritis auf 2,03 und bei Diabetes auf 2,16 mg gesteigert. Ueber die Eisenausscheidung bei Fieber liegen von G. Colasanti und T. Jacoangeli (Rif. med. Vol. I. 1894. p. 39) ausführlichere Angaben vor; der Harn der Fiebernden enthält im Allgemeinen mehr Eisen als der der Nichtfiebernden; die Menge des ausgeschiedenen Eisens entspricht stets der Höhe und der Dauer des Fiebers. Bei Malaria findet sich mehr Eisen im Urin als bei anderen fieber-

haften Erkrankungen; seine Menge ist proportional der Schwere und der Dauer der Infection und der Veränderungen in den rothen Blutkörperchen. Die tägliche Gesamtausscheidung schwankt zwischen 3 und 16 mg; die Menge im Liter beträgt im Mittel 9,3 mg (gegenüber 1,3 mg in normalem Urin). Die Ausscheidung des Eisens ist nach Ablauf des Fieberanfalles stärker als während des Anfalles, und es dauert die Erhöhung der Eisenausscheidung noch durch einige Tage nach dem Verschwinden der Parasiten aus dem Blute an. Bei primärer Malaria-infection ist die Eisenausscheidung grösser als bei chronischen Fällen. Die Eisenausscheidung ist immer der Schwere des Zerfalls der Erythrocyten proportional, verhält sich umgekehrt proportional zum Hämoglobingehalt und gerade proportional zur Oligocythämie, geht aber nicht gleichen Schritt mit den schnellen Veränderungen im Stoffwechsel der Fiebernden, sondern tritt verspätet ein.

Wir haben nun eine Reihe von pathologischen Harnen auf ihren Eisengehalt untersucht und dabei ziemlich wechselnde Zahlen bekommen. Gleichzeitig wurde bei allen Personen, deren Urin zur Untersuchung kam, eine Bestimmung des Eisengehaltes im Blute vorgenommen, um die Relation des Harneisens zum Bluteisen kennen zu lernen. Um diese Relationen nach ihrem wirklichen Werthe beurtheilen zu können, wurden auch an einer Reihe von gesunden Personen die gleichen Bestimmungen vorgenommen.

Was die quantitative Eisenbestimmung im Harne betrifft, so wurden in allen Fällen Doppelbestimmungen durchgeführt und aus diesen Daten das Mittel gezogen. Zur Bestimmung wurde die titrimetrische Methode (Reduction der Eisenlösung mit Zink und Titration mit Permanganat) angewendet. Zur Controle wurde entweder die Methode von Gottlieb (Ausfällung des Eisens in saurer Lösung als Berlinerblau, Zerlegung des Niederschlages durch Kalilauge, wiederholte Lösung des Niederschlages von Eisenoxyd in verdünnter Salzsäure und Fällung mit Ammoniak), oder die von einem von uns in Vorschlag gebrachte gewichtsanalytische Bestimmung mittelst Nitroso- β -Naphthol (Abscheidung des Eisens durch eine concentrirte Nitroso- β -Naphthollösung als Ferrinitrosonaphthol, Glühen des Niederschlages bei Luftzutritt, bis die Kohle verbrannt ist, und Wägen des gebildeten Eisenoxys). Bezüglich der Ausführung und Brauchbarkeit der angewendeten Methode sei auf die Originalpublication (Adolf Jolles, Beiträge zur quantitativen Bestimmung des Eisens im Harne, Zeitschrift für analytische Chemie Bd. XXXVI.

S. 149) hingewiesen, und mögen nur einige bezügliche Mittheilungen an dieser Stelle Platz finden. Eine wichtige Operation bei der Bestimmung des Harneisens ist die sorgfältige und vollständige Veraschung des Harnes und die Aufschliessung des Rückstandes. Gegen das zu letzterem Zwecke verwendete saure schwefelsaure Kalium hat sich Huppert in der von ihm bearbeiteten Neubauer-Vogel-schen „Anleitung zur qualitativen und quantitativen Analyse des Harns“ (X. Auflage, 1898, S. 756) mit folgender Bemerkung gewendet: „Wie er (Jolles) den durch den Eisengehalt des Pyrophosphats verursachten Fehler vermieden hat, ist nicht ersichtlich.“ — Diese Bemerkung scheint auf einem Missverständnisse zu beruhen, da Pyrophosphat bei der in Frage stehenden Eisenbestimmung nirgends angewendet ist. Sollte hingegen Pyrophosphat nur ein Schreib- oder Druckfehler für Pyrosulfat sein, so ist dagegen zu bemerken, dass das Kaliumpyrosulfat absolut eisenfrei erhältlich ist, wie dies ja aus dem Umstande erhellt, dass dieses Präparat in der analytischen Praxis beispielsweise zur Trennung von Eisen und Thonerde und ferner zum Aufschliessen von eisenhaltigen Erzen sehr gebräuchlich ist, und dass von einem durch Eisengehalt dieses Präparates verursachten Fehler noch nie die Rede war. Uebrigens kann man sich von der Eisenfreiheit des Pyrosulfates durch die so empfindliche Rhodanreaction sehr schnell überzeugen. Bei der titrimetrischen Bestimmung freilich muss man sich von der Eisenfreiheit des Zinks überzeugen. Sollte elektrolytisch abgeschiedenes eisenfreies Zink nicht erhältlich sein und das in Verwendung genommene Zink Spuren von Eisen enthalten, so muss der Eisengehalt des Zinks genau bestimmt, bei jeder titrimetrischen Bestimmung die Zinkmenge abgewogen und die hierauf entfallende Eisenmenge vom Resultate in Abzug gebracht werden. — Die Eisenbestimmungen im Blute erfolgten mittels des Ferrometers (Adolf Jolles, Beiträge zur quantitativen Bestimmung des Eisens im Blute. Archiv für die ges. Physiologie Bd. LXV. — „Ferrometer“, Deutsche medic. Wochenschrift 1897 Nr. 10 und 1898 Nr. 7. — Ueber die Bedeutung der Eisenbestimmung im Blute. Wiener klin. Rundschau 1899 Nr. 14, 15 und 16.). Das Princip der Methode beruht darauf, dass 0,05 ccm Blut, welche minimale Blutmenge infolge des Einstiches einer Nadel in die Fingerbeere austritt oder leicht herausgedrückt wird, im Platintiegel mit Hilfe einer Bunsenflamme verascht wird, wobei das Bluteisen in Form von Eisenoxyd als rostrother Fleck auf dem Boden des Tiegels zurückbleibt. Das Eisenoxyd wird nun durch Schmelzen mit 0,1 g saurem schwefelsauren Kali in schwefelsaures Eisenoxyd

übergeführt und die Schmelze so lange erhitzt, als noch Schwefelsäuredämpfe aus ihr entweichen. Die Schmelze löst sich sehr leicht in heissem destillirten Wasser. Der Gehalt der Lösung an Eisen wird auf colorimetrischem Wege bestimmt, indem die auf Zusatz von Rhodanammon entstehende Färbung mit einer in genau gleicher Weise hergestellten Vergleichslösung von bekanntem Eisengehalte verglichen wird. — Ueber die Verlässlichkeit der Methode für klinische Zwecke liegen bereits eine Reihe von Abhandlungen in der Litteratur vor (I. Hladik, Untersuchungen über den Eisengehalt des Blutes gesunder Menschen. Wiener klinische Wochenschrift 1898, Nr. 4. — S. Jellinek, Ueber Färbekraft und Eisengehalt des Blutes. Wiener klinische Wochenschrift 1897, Nr. 33 u. 34. — Rosin und Jellinek, Ueber Färbekraft und Eisengehalt des menschlichen Blutes. Zeitschrift für klinische Medicin, Bd. 39. Heft 1 u. 2). Eine sehr eingehende und gründliche Prüfung der Methode erfolgte namentlich durch Hladik, welcher sich eine Eisenlösung von genau bestimmtem Eisengehalt herstellte, und in dieser Lösung das Eisen mit dem Ferrometer bestimmte. Aus den zahlreichen exacten Versuchen, die Hladik sämmtlich in der internen Abtheilung des k. u. k. Garnisonspitals Nr. 1 in Wien durchgeführt hat, schliesst er, dass die Eisenbestimmungen mittels des Ferrometers, was die Genauigkeit anbelangt, der gewichtsanalytischen Eisenbestimmung nicht viel nachstehen, und dass der Fehler bei Benutzung des Ferrometers in der Regel nicht mehr als 5 Proc. ausmache, wenn man zwei Bestimmungen mache und aus denselben das Mittel ziehe. — Wenn gleich nach unseren Erfahrungen die Ausführung einer einzigen Bestimmung mittelst des Ferrometers genügt — vorausgesetzt natürlich, dass man in der Ausführung der Methodik eine gewisse Uebung erlangt hat, — so haben wir dennoch nach dem Vorschlage Hladik's in jedem Falle zwei Bestimmungen durchgeführt und die resultirende Mittelzahl in Betracht gezogen.

Zunächst mögen die an elf gesunden Versuchspersonen gewonnenen Zahlen angeführt werden; es handelte sich um kräftige männliche Individuen im Alter von 22–38 Jahren; es wurde an ihnen der Eisengehalt des Blutes, der Hämoglobingehalt nach Fleischl, das specifische Gewicht des Blutes und die Zahl der rothen Blutkörperchen bestimmt. Bei der Untersuchung des Harns kam die ganze während 24 Stunden abgesonderte Urinmenge zur Verarbeitung; die nachfolgende Tabelle führt neben dem specifischen Gewichte sowohl die Menge des innerhalb des Tages ausgeschiedenen Eisens als auch die in einem Liter Harn enthaltene Eisenquantität auf.

TABELLE I.

Nummer	Alter	24 stündige Harnmenge	Specificsches Gewicht des Harnes	Eisen in der Tagesmenge	Eisen im Liter Harn
I	33	1225 ccm	1026	7,75 mgr	6,3 mgr
II	28	1340 "	1021	9,33 "	6,9 "
III	22	1520 "	1019	8,46 "	5,7 "
IV	34	1460 "	1022	8,31 "	5,7 "
V	26	990 "	1028	6,49 "	6,5 "
VI	36	1820 "	1022	7,43 "	4,1 "
VII	35	1300 "	1021	4,64 "	3,6 "
VIII	38	1410 "	1023	8,60 "	6,1 "
IX	27	1270 "	1024	8,63 "	6,8 "
X	34	1410 "	1025	10,01 "	7,1 "
XI	26	1510 "	1023	7,70 "	5,1 "

Bei der Berechnung der Mittelzahlen aus den hier angeführten Einzelangaben ergibt sich als Mittelzahl für die tägliche Eisenausscheidung beim gesunden Erwachsenen 8,0 mg, und als Mittelzahl für den Liter Harn 5,8 mg. Die von uns gefundenen Zahlen sind somit bedeutend höher als die gewöhnlich angenommenen, sie finden aber ihr Analogon in den Angaben von Magner, Hamburger und Pratt.

TABELLE II.

Nummer	Alter	Zahl der rothen Blutkörperchen im Cubik- millimeter	Specificsches Gewicht des Blutes	Eisengehalt des Blutes pro Liter	Hämoglobin- gehalt nach Fleischl.
I	33	5,950000	1062	681 mgr	105
II	28	nicht bestimmt	1055	562 "	90
III	22	nicht bestimmt	1056	578 "	90
IV	34	5,800000	1060	641 "	95
V	26	nicht bestimmt	1059	633 "	90
VI	36	5,200000	1059	608 "	92
VII	35	5,520000	1059	544 "	85
VIII	38	nicht bestimmt	1066	720 "	105
IX	27	6,120000	1064	682 "	98
X	34	5,800000	1061	546 "	105
XI	26	5,060000	1056	486 "	95

Um nun das Harneisen mit dem im Blute desselben Individuums vorhandenen Eisen vergleichen zu können, erweist es sich zweckmässig, ein Verhältniss zwischen den pro Mille berechneten Zahlen aufzustellen und somit den Eisencoëfficienten zu bestimmen. Der Eisencoëfficient wird in der Weise berechnet, dass in dem Verhältnisse zwischen Bluteisen und Harneisen die in einem Liter Harn enthaltene Eisenmenge gleich Eins gesetzt wird. Es ergeben sich dann folgende Zahlen:

TABELLE III.

Nummer	Alter in Jahren	Eisen-coëfficient
I	33	108,1
II	28	81,5
III	22	101,4
IV	34	112,4
V	26	97,4
VI	36	148,3
VII	35	151,1
VIII	38	118,0
IX	27	101,4
X	34	77,0
XI	26	95,4

Aus diesen Zahlen ergibt sich als Mittelzahl für den Eisencoëfficienten beim gesunden Erwachsenen 104,6.

Ganz anders aber erweist sich der Eisencoëfficient unter pathologischen Verhältnissen. Es kamen vier Fälle von Anämie, ein Fall von Leukämie, ein Fall von Malaria, zwei Fälle von Chlorose, ein Fall von acuter Nephritis, zwei Fälle von chronischer Nephritis, ein Fall von Carcinomkachexie, ein Fall von katarrhalischem Icterus, vier Fälle von Diabetes, zwei Fälle von alimentärer Glykosurie, ein Fall von harnsaurer Diathese und zwei Fälle von Gicht zur Untersuchung.

Anaemia gravis.

Alter	24 stündige Harnmenge	Spec. Gewicht des Harns	Eisengehalt im Harn pro die	Eisengehalt im Liter Harn	Rothe Blutkörperchen im Cubikmillimeter Blut	Eisengehalt im Liter Blut	Hämoglobingehalt nach Fleischl	Eisen im Blutserum	Eisen-coëfficient
36	1510 cem	1018	37,4 mg	24,7 mg	1,730000	197 mg	15	in Spuren	7,9
27	1710 "	1016	41,6 "	24,3 "	1,600000	279 "	25	in Spuren	11,5
31	1485 "	1019	52,7 "	35,4 "	2,260000	254 "	20	1,7 mg im Liter	7,2
41	1360 "	1015	28,0 "	20,5 "	2,730000	200 "	20	in deutl. Spuren	9,7

Chlorosis.

Alter	24 stündige Harnmenge	Spec. Gewicht des Harns	Eisengehalt des Harnes pro die	Eisengehalt im Liter Harn	Roths Blutkörperchen im Cubikmillimeter Blut	Eisengehalt im Liter Blut	Hämoglobingehalt nach Fleischl	Eisen im Blutserum	Eisencoefficient
23	1560 cem	1021	6,8 mg	4,3 mg	4,300000	299 mg	65	nicht vorhanden	69,5
20	1230 "	1028	7,7 "	6,3 "	4,920000	260 "	50	nicht vorhanden	41,3

Leukaemia.

Alter	24 stündige Harnmenge	Spec. Gewicht des Harns	Eisengehalt des Harnes pro die	Eisengehalt des Harnes pro Liter	Roths Blutkörperchen im Cubikmillimeter Blut	Weisse Blutkörperchen im Cubikmillimeter Blut	Verhältnis d. rothen zu den weissen Blutkörperchen	Eisengehalt im Liter Blut	Hämoglobingehalt nach Fleischl	Eisen im Blutserum	Eisencoefficient
26	1640	1016	14,3mg	8,7 mg	3,600000	97000	30,7 : 1	274 mg	40	nicht vorhanden	31,5

Malaria.

Alter	24 stündige Harnmenge	Spec. Gewicht des Harns	Eisengehalt des Harnes pro die	Eisengehalt des Harnes pro Liter	Zahl d. rothen Blutkörperchen im Cubikmillimeter	Eisengehalt im Liter Blut	Hämoglobingehalt nach Fleischl	Eisen im Serum	Eisencoefficient	Bemerkungen
37	1560	1026	18,7 mg	12,0	4,300000	297 mg	65	nicht vorhanden	24,7	Vor dem Anfälle
					3,430000	318 "	50	nicht vorhanden	26,5	Nach dem Anfalle

Nephritis.

Alter	24 stündige Harnmenge	Spec. Gewicht des Harnes	Albumingehalt im Harn	Blutfarbstoff im Harn	Eisengehalt des Harnes pro die	Eisengehalt des Harnes pro Liter	Zahl d. rothen Blutkörperchen im Cubikmillim.	Spec. Gewicht des Blutes	Eisengehalt im Liter Blut	Hämoglobingehalt nach Fleischl	Eisencoefficient	Bemerkung
36	1320	1022	0,16 p. Liter	in Spuren	11,9 mg	9,0 mg	4,900000	1046	475 mg	95	52,7	Nephritis acuta
44	1530	1019	0,43 p. Liter	nicht vorhanden	13,6 mg	8,8 mg	3,400000	1041	330 mg	60	37,1	Nephritis chronica
36	3600	1004	0,31 p. Liter	nicht vorhanden	18,4 mg	5,0 mg	4,400000	1057	387 mg	75	75,9	Schrumpfnierc

Carcinoma ventriculi.

Alter	24 stündige Harnmenge	Spec. Gewicht des Harns	Albumin im Harn	Eisengehalt des Harns pro die	Eisengehalt des Harns pro Liter	Zahl d. rothen Blutkörperchen im Cubikmillimeter	Spec. Gewicht des Blutes	Eisengehalt im Liter Blut	Hämoglobingehalt nach Fleischl	Eisen im Serum	Eisencoefficient
66	1310	1014	in Spuren	12,6 mg	9,6 mg	2,250000	1041	311 mg	73	geringe Spuren	32,4

Icterus catarrhalis.

Alter	24 stündige Harnmenge	Spec. Gewicht des Harns	Albumin im Harn	Gallenfarbstoff im Harn	Eisengehalt im Harn pro die	Eisengehalt im Harn pro Liter	Zahl d. rothen Blutkörperchen im Cubikmillimeter	Eisengehalt im Liter Blut	Hämoglobingehalt nach Fleischl	Eisen im Serum	Eisencoefficient
29	1160	1024	in Spuren	reichlich	7,3 mg	6,3 mg	4,320000	222 mg	70	nicht vorhanden	36,3

Uratische Diathese.

Alter	24 stündige Harnmenge	Spec. Gewicht des Harns	Harnstoff pro die	Harnsäure pro die	Eisengehalt des Harns pro die	Eisengehalt des Harns pro Liter	Zahl d. rothen Blutkörperchen im Cubikmillimeter	Eisengehalt im Liter Blut	Hämoglobingehalt nach Fleischl	Eisen im Serum	Eisencoefficient
58	1200	1027	36,3 g	1,41 g	8,8 mg	7,4 mg	5,300000	482 mg	105	nicht vorhanden	65,1

Gicht.

Alter	24 stündige Harnmenge	Spec. Gewicht des Harns	Harnstoff pro die	Harnsäure pro die	Verhältniss von Harnsäure zu Harnstoff	Eisen pro die	Eisen pro Liter	Rothe Blutkörperchen im Cubikmillimeter	Eisen im Liter Blut	Hämoglobingehalt nach Fleischl	Eisencoefficient	Bemerkungen
58	1370	1011	13,6 g	0,3614 g	1 : 37,6	11,3 mg	8,2 mg	5,050000	463 mg	90	56,4	Anfallsfreie Zeit
63	1860	1009	16,1 g	0,7130 g	1 : 22,4	6,1 mg	3,3 mg	4,700000	402 "	70	121,8	Vor dem Anfall
	2110	1014	27,4 g	1,1583 g	1 : 23,5	18,7 mg	8,5 mg	4,120000	418 "	75	47,5	3 Tage nach dem Anfall

Alimentäre Glykosurie.

Alter	24 stündige Harnmenge	Spec. Gewicht des Harns	Zucker in Procenten	Eisen im Harn pro die	Eisen im Harn pro Liter	Aceton, Acetessigsäure, Oxybuttersäure	Rothe Blutkörperchen im Cubikmillimeter	Eisengehalt im Liter Blut	Hämoglobingehalt nach Fleischl	Eisen im Serum	Eisencoefficient
28	1570	1024	0,6	6,3 mg	4,0 mg	nicht vorhanden	5,400000	418 mg	95	nicht vorhanden	104,5
49	1710	1026	0,8	8,1 mg	4,7 mg	nicht vorhanden	4,950000	381 mg	90	nicht vorhanden	81,1

Diabetes.

Alter	24 stündige Harnmenge	Spec. Gewicht des Harns	Zucker in Procenten	Aceton	Acetessigsäure	Oxybuttersäure	Eisen im Harn pro die	Eisen im Harn pro Liter	Rothe Blutkörperchen im Cubikmillimeter	Eisengehalt im Liter Blut	Hämoglobingehalt nach Fleischl	Eisen im Serum	Eisencoefficient
57	2910	1031	4,6	reichlich	vorhanden	vorhanden	83,1 mg	28,5 mg	4,130000	400 mg	62	reichlich vorhanden	14,0
48	2230	1029	3,1	reichlich	vorhanden	vorhanden	94,6 mg	42,4 mg	4,200000	374 mg	55	in Spuren	8,8
46	3160	1037	5,8	reichlich	vorhanden	vorhanden	108,7 mg	34,4 mg	4,400000	406 mg	65	reichlich vorhanden	11,2
39	3400	1035	6,2	reichlich	vorhanden	vorhanden	136,2 mg	40,0 mg	3,850000	362 mg	50	in Spuren	9,1

Aus den hier angeführten Untersuchungsergebnissen ergibt sich somit, dass die Eisenausscheidung durch den Harn unter pathologischen Verhältnissen wesentlich geändert ist. Unter Berücksichtigung von 8,0 mg als Mittelzahl für die tägliche Eisenausscheidung beim Gesunden sehen wir, dass bei schwerer Anämie und bei Diabetes die Eisenausscheidung bedeutend gesteigert ist, bei Anämie bis auf das Sechsfache und bei Diabetes sogar auf das Siebzehnfache. Auch bei Malaria, bei Schrumpfnieren und kurz nach dem Gichtanfall ist die Eisenausscheidung um mehr als das Doppelte erhöht, während sie bei Leukämie, bei acuter und bei chronischer Nephritis und bei Carcinomkachexie nur um die Hälfte gesteigert ist. Bei Chlorose, bei katarrhalischem Icterus, bei harnsaurer Diathese und bei Glykosurie erwiesen sich die Zahlen der täglichen Eisenausscheidung als normal.

ist das gelöste circulirende Eisen, als dessen Typus er das Eisen des Blutserums und der Lymphe ansieht, und das durch die Niere ausgeschieden wird, in gewissen Stadien des Fiebers, ferner bei der perniciosen Anämie, beim Brechdurchfall, vielleicht auch während des Entwicklungsstadiums der Chlorose vermehrt, wahrscheinlich vermindert bei der traumatischen Anämie, bei vielen Reconvalescenten und bei der ausgebildeten Chlorose. Es ist diesem Satze noch hinzuzufügen, dass auch bei Diabetes das circulirende Eisen wesentlich vermehrt ist, und dass auch bei der durch Carcinom bedingten Kachexie eine Vermehrung desselben Platz greift.

Die Vermehrung der Eisenausscheidung durch den Harn und die Relation des Harneisens zum Bluteisen, welche sich im Eisencoëfficienten ausdrückt, hebt besonders die Anämie von den übrigen Bluterkrankungen und den Diabetes von der alimentären Glykose hervor. Während der Eisencoëfficient in der Norm über 100 beträgt, fanden wir für ihn bei der perniciosen Anämie nur 7,2 bis 11,5; bei der Chlorose dagegen ist der Eisencoëfficient wesentlich höher, wenn auch noch immer weit unter der Norm (41,3—69,5). Bei der Leukämie und bei der Malaria sinkt der Coëfficient wieder bedeutend, dies findet aber in der Verminderung des Bluteisens seine Erklärung.

Beim Diabetes fallen die niedrigen Zahlen für den Eisencoëfficienten um so mehr ins Gewicht, als bei der alimentären Glykosurie der Eisencoëfficient annähernd normal ist.

Von besonderem Interesse scheint uns auch der Fall von Gicht zu sein, bei dem die erste Untersuchung in der anfallsfreien Zeit und die zweite Untersuchung drei Tage nach Beginn des Anfalls vorgenommen wurde; die erste ergab einen normalen Werth für den Eisencoëfficienten, die zweite eine Verminderung desselben um 62 Proc.

Es obliegt uns noch zu prüfen, ob thatsächlich, wie Colasanti und Jacoangeli meinen, der Eisengehalt des Harns zu dem des Blutes in umgekehrtem Verhältniss stehe. Im Allgemeinen ist diese Angabe wohl richtig, in einzelnen Fällen stimmt sie mit den erhaltenen Zahlen nicht überein, wie in den Fällen von acuter Nephritis, von katarrhalischem Icterus und von Diabetes. Noch weniger lässt sich dem von den beiden italienischen Autoren ausgesprochenem Satze, dass der Eisengehalt des Harnes in geradem Verhältniss zur Oligocythämie stehe, eine allgemeine Geltung zuschreiben, wie sich auch aus den Zahlen bei Chlorosis, bei uratischer Diathese und bei Gicht ergibt.

Es wird ein bedeutend grösseres Untersuchungsmaterial vorliegen müssen, um allgemeine Schlüsse bezüglich der Factoren, von denen der Eisencoëfficient abhängig ist, ziehen zu können; namentlich wird es auch nothwendig sein, in grösserem Maassstabe als es bis nun geschah, die Nieren auf das Vorhandensein von Eisen zu untersuchen. Es wird dann auch möglich werden, die Pathologie des Eisenstoffwechsels, welcher nicht bloss bei den eigentlichen Blutkrankheiten, sondern auch bei Diabetes und bei toxischen Erkrankungen wesentlich gestört sein dürfte, genauer zu erkennen.

Aus unseren Untersuchungen ergiebt sich vorläufig der Schluss, dass die Eisenausscheidung beim gesunden Erwachsenen bei gewöhnlicher Nahrung 8 mg im Mittel beträgt und dass der Eisencoëfficient, welcher dem Verhältnisse zwischen Harneisen und Bluteisen entspricht, im Mittel gleich 100 zu setzen ist. Eine auffallende Vergrösserung der Eisenausscheidung war bei schwerer Anämie, bei Schrumpfnieren, im Gichtanfälle und bei Diabetes festzustellen; die geringsten Werthe für den Eisencoëfficienten (Verminderung auf den zehnten Theil) zeigten sich bei Anämie und bei Diabetes. Die Befunde bei Diabetes und im Gichtanfälle sind um so bedeutungsvoller, als bei alimentärer Glykosurie und beim Gichtiker in der anfallsfreien Zeit, sowie bei uratischer Diathese normale Werthe zu finden sind. Von grossem Interesse ist fernerhin der verhältnissmässig hohe Eisencoëfficient bei Chlorose gegenüber der Anämie.

Philipp Knoll †.

(1841—1900.)

Die experimentelle Pathologie hat in Oesterreich, wo sie seit drei Decennien eigene Lehrkanzeln besitzt, zwei ihrer hervorragendsten Vertreter in rascher Folge verloren. Vor anderthalb Jahren ist S. Stricker dahingegangen und vor kurzem ist ihm Philipp Knoll, der ihn in Wien zu ersetzen bestimmt war, gefolgt, ehe er noch in seinem neuen Wirkungskreis recht heimisch werden konnte.

Das Lebenswerk Knoll's liegt auf zwei weit aus einanderliegenden Schaffensgebieten. Die Fachgenossen schätzten in ihm den unermüdlichen und sorgfältigen Forscher auf experimentellem Gebiet, die weitere Oeffentlichkeit kannte ihn als den unbeugsamen Vorkämpfer seines Volksthums, den man achten oder fürchten, aber nicht ignoriren konnte.

Wie Knoll, eine von Haus aus vornehme, ja wählerische Natur dazu kam, entgegen dem von ihm sonst hochgehaltenen Grundsatz: *odi profanum vulgus et arceo*, eine belangreiche Rolle im wüsten Parteikampf zu spielen, wird durch den Umstand begreiflich, dass seine Studienzeit in die Flitterwochen des österreichischen Constitutionalismus fiel, und er von der politischen Bewegung erfasst wurde, ehe ihn tieferes Interesse für die Wissenschaft gefesselt hatte. Rednerische Begabung und rege Antheilnahme an allen Veranstaltungen und Vereinen, welche das Hervorkehren des deutschen Standpunktes in dem damals noch äusserlich ganz deutschen, in Wirklichkeit aber durchaus von slavischen Elementen durchsetzten Prag zum Zwecke hatten, liessen den kaum zwanzigjährigen, aus einer einflussreichen Karlsbader Familie stammenden Studenten bald als berufenen Sprecher der jüngeren, für politische und nationale Ideale begeisterten Generation erscheinen und frühzeitig erwachsen ihm so Verpflichtungen, denen er sich später, da er in wissenschaftlicher Arbeit eine Quelle dauernderer Befriedigung gefunden hatte, nicht mehr entziehen konnte und mochte.

Nachhaltigere wissenschaftliche Einflüsse scheinen sich bei ihm erst nach vollendetem Studium geltend gemacht zu haben, da er als Assistent von Anton Jaksch seine klinische Lehrzeit durchmachte.

Sie führten ihn aber bald von der ärztlichen Thätigkeit zur Physiologie zurück. Mit Eckhard in Giessen angeknüpfte Beziehungen gaben Veranlassung, dass er bei diesem (1868) als Assistent des anatomischen und physiologischen Instituts eintrat und sich bald als Privatdocent für Physiologie habilitirte. Einen viel grösseren, fürs Leben entscheidenden Einfluss hatte aber auf ihn E. Hering, mit dem er, nach zweijähriger Abwesenheit nach Prag zurückgekehrt (1870), in nähere Beziehungen trat, die sich später zu einer immer innigeren Freundschaft gestalteten. Hering's Berufung nach Prag machte das dortige physiologische Institut bald zum Sammelplatz frisch aufstrebender Kräfte. Hier machte sich Knoll mit der neueren physiologischen Methodik vertraut und schöpfte Anregung zur exacten Untersuchung allgemein pathologischer und pharmakologischer Fragen. Als die dauernde Kränklichkeit des Vertreters der allgemeinen Pathologie, Waller's, eine Supplirung des Lehrfaches nöthig machte, wurde Knoll, der inzwischen Extraordinarius geworden war, mit dieser betraut, und nach Waller's Rücktritt aus Anlass eines an ihn aus Giessen ergangenen Rufes 1879 zum Ordinarius der „allgemeinen und experimentellen Pathologie“ ernannt. Gleichzeitig wurde ihm ein kleines aber zweckentsprechend eingetheiltes Institut in dem neuen grossen chemischen Institutsgebäude nebst den unentbehrlichsten Hilfsmitteln zugewiesen. Es folgte nun eine Zeit überaus regen Schaffens, von der zahlreiche von Knoll selbst, wie von seinen Schülern gelieferte experimentelle Untersuchungen Zeugniß geben, denen sich überdies eine Anzahl aus der von Knoll gleichzeitig verwalteten kleinen „propädeutischen“ Klinik stammender, vorzugsweise auf Symptomatologie bezüglicher Arbeiten hinzugesellt.

Ein Ueberblick über diese Publicationen lässt erkennen, dass es Knoll für seine nächste Aufgabe hielt, der vielfach in veralteten Theorien sich bewegenden allgemeinen Pathologie durch exacte Untersuchungen gesicherte Grundlagen zu gewinnen. Seine physiologische Schulung und klinische Vorbildung kamen ihm da gleichmässig zu statten. Mit Hülfe verfeinerter graphischer Methoden ging er daran, in Fortführung der von Cohnheim angebahnten Richtung die mechanischen und Innervationsverhältnisse der Circulation und Athmung unter pathologischen Bedingungen klarzustellen, wobei allerdings vielfach das Zurückgreifen auf rein physiologische Probleme nicht zu umgehen war. Die Summe der in den einschlägigen zahlreichen Mittheilungen niedergelegten sorgfältigen Arbeit ist erstaunlich. Ein grosser Theil der neuen Befunde ist in den dauernden Besitz der Physiologie und Pathologie übergegangen, so jene über

Herzcompression, über die Folgen der Vagusdurchtrennung, über die Wechselbeziehungen des grossen und kleinen Kreislaufs, die Blutbewegung in den Venen u. a. m. In methodisch ähnlich angelegten Arbeiten gelang es ihm mit Hilfe sinnreich modificirter Apparate, die Zergliederung sonst schwer zugänglicher Vorgänge, z. B. die Bewegungen der Cerebrospinalflüssigkeit, die Augenbewegungen bei Reizung verschiedener Theile des Grosshirns, graphisch zu verzeichnen.

Eine andere Arbeitsrichtung tritt in seinen inhaltreichen Untersuchungen über Anatomie und Physiologie des quergestreiften Muskels zu Tage. Die von pathologischen Gesichtspunkten aus begonnenen Studien führten ihn bald auf vergleichend anatomisches Gebiet, das er sich in reiferen Jahren erschloss, da er von ihm für die Pathologie Aufklärungen erwartete. An Einzelheiten überreiche histologische Untersuchungen geben Zeugniß davon, mit welcher Gründlichkeit er das neu gewonnene Arbeitsfeld bearbeitete. Als eine Frucht seiner Bemühungen, hier für Physiologie und Pathologie neue Ausblicke zu gewinnen, ist auch die jüngster Zeit erschienene, auf seine Anregung hin entstandene, umfangreiche Untersuchung R. Funke's: „Ueber die Schwankungen des Fettgehalts der fettführenden Organe im Kreislauf des Jahres“ anzusehen.

Abseits von diesen Arbeitsgebieten liegen seine Untersuchungen über den Einfluss der Abkühlung, über Erythrocyten und Leucocyten und viele andere.

Angesichts dieser fruchtbaren Thätigkeit kann man sich des Bedauerns nicht erwehren, dass Knoll zumeist an den einmal lieb gewordenen Problemen festhielt und nicht rechtzeitig den Versuch machte, inzwischen zugewachsene Arbeitsrichtungen, vor Allem die Pathologie des Stoffwechsels und die Aetiologie der Infectionskrankheiten für das Lehrfach der experimentellen Pathologie zu gewinnen, zumal er diese, wie seine Antrittsvorlesung in Wien lehrt, selbst nur in der Form der „physiologischen Pathologie“ für lebensfähig hielt. Er hätte dadurch seiner Disciplin modernen Inhalt und eine ganz andere Stellung unter den verwandten Fächern gegeben und es wäre ihm der Schmerz erspart geblieben, nach mehr denn zwanzigjähriger Lehrthätigkeit die Existenzberechtigung seines Faches von massgebender Seite bestritten zu sehen.

Vielleicht hat ihn nur die selbst für seine Schultern drückende Arbeitslast abgehalten, sich in eine fremde Technik einzuarbeiten. Denn neben der Lehrthätigkeit, der Leitung von Institut und klinischer Abtheilung und neben der steten Verfolgung seiner experi-

mentellen Probleme nahm ihn dauernd der Kampf in Anspruch, der nun seit vier Decennien zwischen den Böhmen besiedelnden Volksstämmen wüthet. Als Vertrauensmann seines Heimathsbezirkes, als Landtagsabgeordneter, als langjähriger Berather der Parteileitung und thätiges Mitglied zahlreicher deutscher Vereine hat er in diesem Kampf jahrelang eine wichtige, oft entscheidende Rolle gespielt und galt eine Zeit lang als der künftige Führer der Deutschen in Böhmen. Aber politische Unterströmungen, mit denen zu pactiren er verschmähte, brachten ihn allmählich in Gegensatz zu einem Theil seiner Parteigenossen, und da ihm der Ehrgeiz, als Berufspolitiker zu wirken, gänzlich fremd war, so löste er unter Vermeidung eines plötzlichen Bruches nach und nach seine politischen Verbindungen und hielt nur so viel davon fest, als er im Interesse der Universität und des deutschen Geisteslebens in Böhmen für nützlich erachtete. Diese Seite des nationalen Kampfes war so recht sein Gebiet und hier hat er unvergängliche Erfolge zu verzeichnen.

Schon 1872 hatte er behufs Erhaltung des deutschen Charakters der Universität eine von Reichsrathsabgeordneten an das Unterrichtsministerium gerichtete Denkschrift verfasst; an allen Schritten, welche später unternommen wurden, um die drohende Czechisirung hintanzuhalten und die zu dem vergleichsweise günstigsten Ausweg, der Errichtung einer eigenen czechischen Universität, führten, hatte er neben Hering den grössten Antheil. Ganz seiner Initiative entsprungen ist die Begründung einer „Gesellschaft zur Förderung deutscher Wissenschaft, Kunst und Literatur in Böhmen“, welcher die Aufgabe zufiel, den Mittelpunkt für die geistige Production Deutsch-Böhmens und ein Gegengewicht zu ähnlichen von oben her patronisirten slavischen Anstalten zu bilden. Das Gedeihen dieser seiner Lieblingsschöpfung brachte ihm trotz der unendlichen Arbeit, welche sie zunächst forderte, besondere Befriedigung, da sie seiner universellen Bildung entsprach und ihm die Möglichkeit gewährte, auch sein seltenes literarisches und künstlerisches Verständniss in den Dienst der nationalen Sache zu stellen.

So hatte im letzten Decennium seine öffentliche Thätigkeit eine Gestalt angenommen, die mit seinem Beruf als Lehrer und Forscher in trefflichem Einklang stand und jetzt erst entschloss er sich, seinen Lebensabend durch Gründung eines eigenen Heims zu verschönern. Er hat sich dieses Glückes nur wenige Jahre erfreut, und auch da nicht ungetrübt. Der Verlust des greisen Vaters, dem er ein aufopfernder Pfleger gewesen war, der Weggang langjähriger Freunde, namentlich Hering's und die zunehmend trübe Situation der Deut-

sehen in Prag, die eine rechte Arbeitsfreudigkeit kaum mehr aufkommen liess und schliesslich in der Verwüstung von Universitätsinstituten durch fanatisirte czechische Pöbelhaufen ihren Höhepunkt erreichte, mögen ihm den Entschluss erleichtert haben, die Stätte dreissigjährigen Wirkens gegen das ihm ehemals wenig sympathische Wien einzutauschen. Hier steckte nach kaum einem Jahre der Tod seinem rastlosen Schaffen ein Ziel.

Wie anderen Männern in öffentlicher Stellung hat es Knoll nicht einerseits an ergebenen Freunden und begeisterten Verehrern, andererseits an erbitterten, offenen und versteckten Gegnern gefehlt. Die Zähigkeit, mit der er das einmal als richtig Erkannte vertrat, trug ihm den Vorwurf des Starrsinns, sein Idealismus jenen des doctrinären, unpraktischen Wesens ein, die unerbittliche Klarheit, mit der er über unberechtigte Aspirationen hinwegschritt, wurde als persönliche Gehässigkeit gedeutet. Und doch war ihm die Person gleichgültig, die Sache alles. Mochte man auch zu Zeiten an der Unbefangenheit seines Urtheils irre werden, an der Lauterkeit seiner Motive gab es keinen Zweifel.

Freilich, eine schmiegsame Natur war er nicht. Compromisse waren ihm verhasst. Maassregelung und Anerkennung von oben liessen ihn ebenso kalt, wie Lobpreisungen und Verunglimpfungen von unten. Durch ernste Pflichtauffassung konnte er Manchem unbequem werden. Aber er durfte es ungestraft, da er an Andere keinen anderen Maassstab anlegte, als an sich selbst. Doch blieb er stets der Mann feiner Lebensformen und wusste auch im stürmischen Parteikampf vornehme Gelassenheit zu bewahren. Diese überlegene Ruhe war allerdings zum grossen Theil die Frucht lange Jahre geübter Selbstbeherrschung, denn darunter barg sich tiefe Innerlichkeit und ein leidenschaftliches Temperament, das zu Zeiten in Worten voll flammender Begeisterung oder heiligen Zornes hervorbrach.

Die Aufgaben des Forschers und des Volksmannes sind so grundverschieden, dass in beiden Richtungen Hervorragendes zu leisten nur Ausnahmsnaturen vergönnt sein kann. Ohne ein bahnbrechendes Talent zu sein, hat Knoll auf beiden Gebieten Tüchtiges und Bleibendes geschaffen. Die deutsche Wissenschaft hat allen Grund, seiner charaktervollen Persönlichkeit in Dankbarkeit zu gedenken.

Strassburg, 8. April.

Hofmeister.

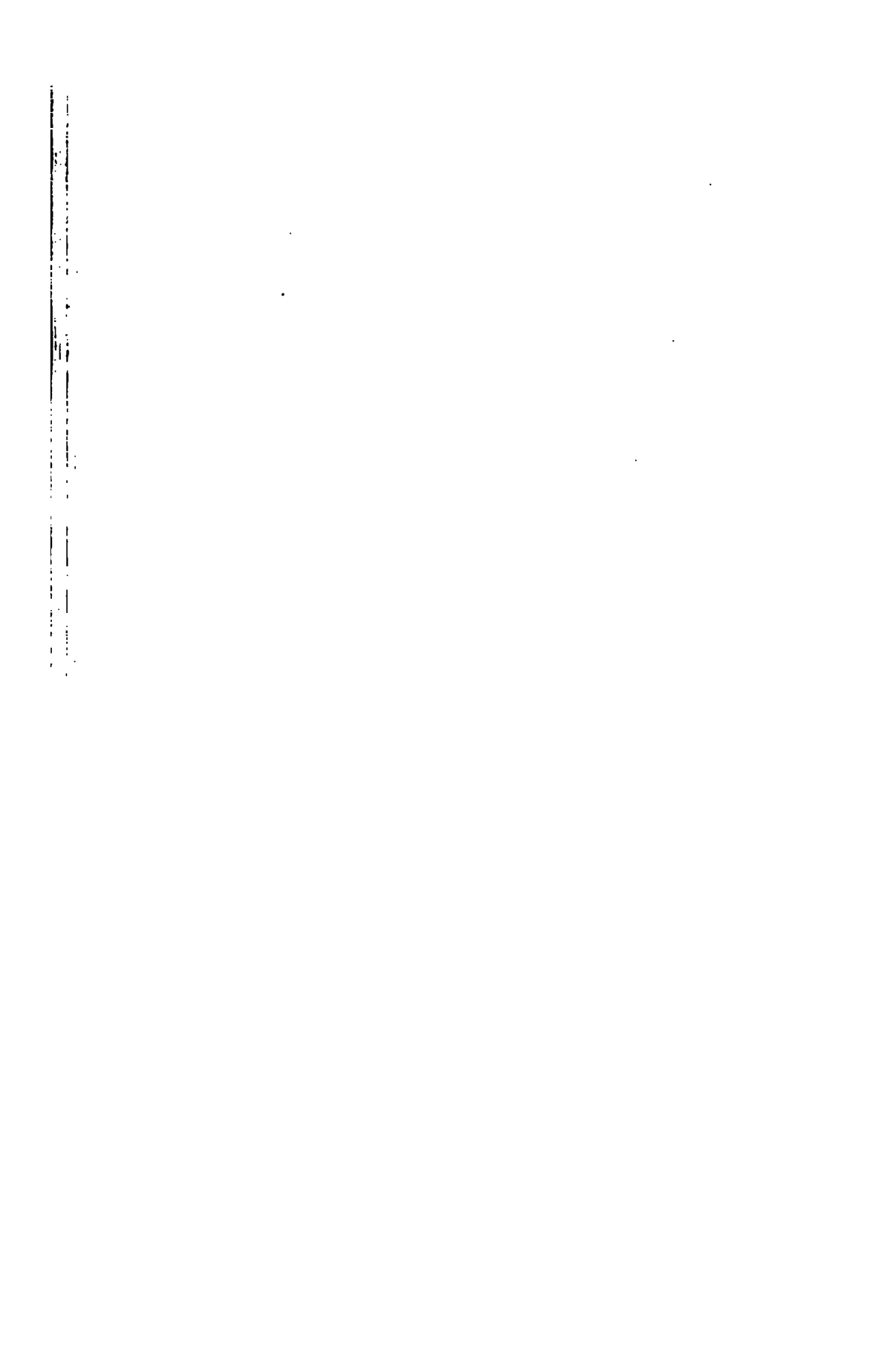


Fig. 1.



Fig. 2.



Fig. 3.



<i>Dat.</i>	<i>Tageszeit</i>	<i>Vorbedt.</i>
23.8.	1 ⁰⁰ _{N.}	nücht
	4 ³⁰ _{N.}	"
26.8.	12 ³⁰ _{N.}	"
	4 ³⁰ _{N.}	"
28.8.	5 ⁰⁰ _{N.}	"
29.8.	9 ³⁰ _{N.}	"
	5 ³⁰ _{N.}	"
11.9.	4 ³⁰ _{N.}	"
18.9.	12 ³⁰ _{N.}	"
	9 ³⁰ _{N.}	"

30.8.	6 ⁰⁰ _{N.}	"
31.8.	12 ³⁰ _{N.}	"
	4 ³⁰ _{N.}	"
11.9.	3 ⁰⁰ _{N.}	"

13.9.	12 ⁰⁰ _{N.}	
	5 ⁰⁰ _{N.}	
	10 ⁰⁰ _{N.}	
	11 ³⁰ _{N.}	
14.9.	12 ³⁰ _{N.}	
	9 ⁰⁰ _{N.}	
	5 ⁰⁰ _{N.}	
	6 ⁰⁰ _{N.}	
	10 ³⁰ _{N.}	
	11 ³⁰ _{N.}	
15.9.	4 ⁰⁰ _{N.}	4 ^h na
	5 ⁰⁰ _{N.}	5 ^h "
	6 ⁰⁰ _{N.}	6 ^h "
18.9.	10 ³⁰ _{N.}	nü
	11 ³⁰ _{N.}	
	4 ³⁰ _{N.}	
	5 ³⁰ _{N.}	

3.10.	3 ³⁰ _{N.}	
	3 ³⁰ _{N.}	
4.10.	9 ³⁰ _{N.}	
	12 ³⁰ _{N.}	4 ^h na
5.10.	9 ³⁰ _{N.}	8 ^h "
	5 ³⁰ _{N.}	9 ^h "
7.10.	4 ³⁰ _{N.}	na
	5 ³⁰ _{N.}	
9.10.	4 ⁰⁰ _{N.}	
	9 ³⁰ _{N.}	

27.7.	3 ³⁰ _{N.}	
	6 ⁰⁰ _{N.}	na
28.7.	3 ³⁰ _{N.}	na
	5 ³⁰ _{N.}	na
29.7.	8 ³⁰ _{N.}	na
	10 ⁰⁰ _{N.}	na

№6. Pneumonia group.

№7. Pneumonia group.

№8. Phthisis pulmonum

№9. Phthisis pulmonum.

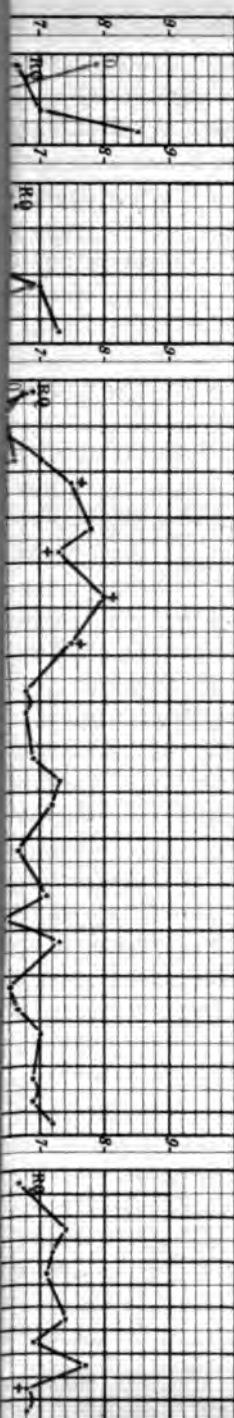


Fig. 1.

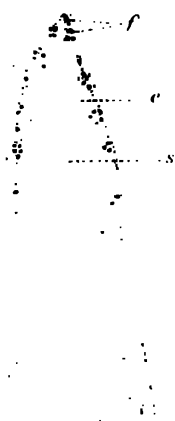


Fig. 2.

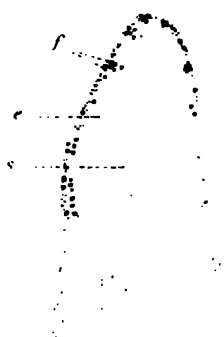


Fig. 3.

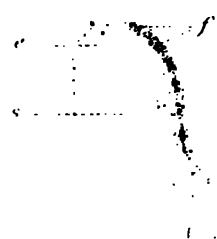


Fig. 5.



Fig. 4.



Fig. 6.

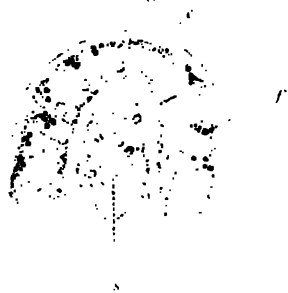
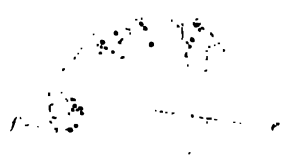


Fig. 7.





11

FOR REFERENCE

NOT TO BE TAKEN FROM THE ROOM

BO
LIN

CAT. NO. 23 512

PRINTED
IN
U.S.A.

